PANKREASSEKRETIONSSTUDIEN BEI CHOLEZYSTEKTOMIERTEN

Heinz Beitelrock

1968

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

Pankreassekretionsstudien bei Cholezystektomierten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Heinz Beitelrock
Wasserburg/Inn

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr.M.M. Forell
Mitberichterstatter:	Prof. Dr.Dr.G. Bodechtel
Dekan	Prof. Dr.F. Marguth
Tag der mündlichen Prüfung:	3.12.68

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Vorbemerkungen zur Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Pankreas und der Gallenwege	2
Pankreasfunktionstests:	12
Methodik	12
Nüchternsekretion bei Cholezystektomierten	12
Der Cecekintest	14
Der Mischreiz	19
Pankreasstimulation mit Trockengalle	21
Der Kombinationstest	23
Vergleich der einzelnen Reizarten	24
Klinische Anwendung des Pankreasfunktionstests	26
Zur Klinik des Postcholezystektomiesyndroms "PCS"	32
Extrabiliäre Ursachen	35
Biliär-pankreatische Ursachen	37
übersehene Steine	37
Papillitis stenosans	38
Cholangitis	40
Leberaffektionen	41
chronische Pankreatitis	43
Dyskinesien und funktionelle Pankreassekretionsstörungen	50
Diskussion	52
Zusammenfassung	58
Literaturverzeichnis	60

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545802_0094

Einleitung:

Aus neueren Statistiken ist eine stetige Zunahme der Steinerkrankungen der extrahepatischen Gallenwege zu ersehen. Während zur Jahrhundertwende bei Sektionen in 4 - 6 % Gallensteine gefunden wurden, stieg die Zahl im Jahre 1958 (20) auf 15,6 %. Das weibliche Geschlecht ist dabei eindeutig bevorzugt - jede 5. Frau, jeder 10. Mann ist ein Gallensteinträger. Trotz der häufigen Symptomlosigkeit der Gallensteine darf die Gefährlichkeit dieser weitverbreiteten Krankheit nicht unterschätzt werden, da Enderlin (20) feststellte, das das Gallensteinleiden in 8,6 % als Todesursache, in weiteren 7,8 % die Cholelithiasis als Teilfaktor des Todes, zusammen also 16,4 % angenommen werden mußte.

Wie wir im nächsten Kapitel sehen werden, bestehen enge Wechselbeziehungen zwischen Gallen- und Pankreassystem, so daß man von einer Funktionseinheit sprechen kann. Unter pathologischen Bedingungen sind die Folgen dieser Abhängigkeit häufig eindeutig nachweisbar. So findet Hess (44) in 12,5 % der Gallenoperationen eine chronische Pankreatitis und sieht Störungen seitens der Gallenwege in 67,2 % der Pankreaserkrankungen. Andererseits ist es auch erwiesen, daß Pankreopathien auch bei völlig gesunden Gallenwegen auftreten und dort, wo auch das Gallensystem mitbefallen ist, die Erkrankung des Pankreas nicht immer sekundär ist. So beschrieb Cole (14), daß die chronische Pankratitis in 8,6 % zu einer benignen Striktur des Choledochus führte. Aus diesen statistischen Angaben wird ersichtlich, daß die Erkrankung des einen Organes die Ausbildung einer "Begleiterkrankung" des anderen Organes begünstigen kann.

Nach Enderlin wurden 10,02 % der Gallensteinträger operiert. In 70 - 85 % sind die Dauerresultate als gut zu bezeichnen. Es darf aber nicht übersehen werden, daß 15 - 30 % nicht beschwerdefrei werden bzw. nach einem verschieden langen Intervall wieder über ähnliche oder die gleichen Beschwerden wie vor der Cholezystektomie klagen. Diese Symptome, die klinisch ein einheitliches Bild

zeigen, ätiologisch aber oft schwer zu deuten sind, werden meist aus diagnostischer Unsicherheit als sogenanntes "Postcholezystektomiesyndrom" bezeichnet. Dieser Begriff darf nicht als Diagnose aufgefaßt werden, sondern als Sammelbegriff, dem eine Reihe von Erkrankungen zugeordnet werden können.
Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit diesen "Rezidivbeschwerden" nach Gallenwegsoperationen, will vor allem aber die Häufigkeit von Pankreasaffektionen, die, wie bereits erwähnt, keine seltene Komplikation des Gallenleidens sind, mit Hilfe der Duodenalsondierung nach entsprechender Reizung zeigen.

Vorbemerkung zur Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des bilio-pankreatischen Systems

Anatomie

Wir unterscheiden den Hauptgallenweg - Hepatikus und Choledochus - und den akzessorischen Gallenweg - Gallenblase und Ductus cystikus -; ersterer steht mit der Leber durch das intrahepatische Gangsystem und mit dem Duodenum durch den Sphinkterapparat der Papille Vateri in Verbindung.

Hauptgallenweg: (Über diesen Weg wird die Galle nach Cholecystektomie sezerniert)

Man unterscheidet 5 Abschnitte (nach Hess 44)

a. Ductus hepaticus: er bildet sich außerhalb des Leberparenchyms durch Zusammenfluß des rechten und linken Hepatikusastes und reicht bis zur Cysticusmündung. Er ist ca. 4 cm lang und hat einen Durchmesser von 4 mm.
b. Supraduodenaler Abschnitt des Choledochus" vom Ductus cystikus bis zum Oberrand des Duodenums reichend (im Lig. hepatoduodenale).
c. Retroduodenaler Abschnitt des Choledochus.
d. Instrapankreatischer Abschnitt: der Choledochus befindet sich innerhalb der fibrösen Pankreaskapsel und in 90 % auch innerhalb des Pankreasparenchyms.

e. Intraduodenaler Abschnitt: der Choledochus durchsetzt schräg die drei Muskelschichten der Duodenalwand (10-30 mm lang) springt mit seinem terminalen Ende ins Duodenum vor und bildet dort die eigentliche Papille (2 - 12 mm lang).

Histologisch besteht der Wandbau in erster Linie aus einer fibroelastischen Schicht; muskuläre Elemente fehlen nach Negri (zitiert nach 44) in 85 % im Hepatikus und in 65 % im Choledochus.

Akzessorischer Gallenweg: Gallenblase und Ductus cystikus

a. Die Gallenblase ist ein birnenförmig, sackartiges Organ an der Unterseite der Leber. Man unterscheidet Fundus, Corpus, Infundibulum (auch Hartmannsche Tasche genannt) und Collum, das in den Cystikus übergeht. Die Länge beträgt 7 - 10 cm, die Breite 2,5-3,5 cm, die Kapazität im Mittel 45 ccm (11).

Die Muskulatur besteht aus longitudinalen inneren und spiraligen äußeren Fasersystemen. Schleimdrüsen sind besonders zahlreich im Bereich des Collums und Corpus und können durch entzündliche Hyperplasie als sog. Rokitansky-Aschoffsche Pseudodivertikel chirurgische Bedeutung erlangen.

b. Der Ductus cystikus mißt gewöhnlich 3 - 4 cm. Spitzwinklig vom Collum abgehend, unterscheidet man eine enge pars spiralis, durch Faltenbildung gekennzeichnet (Heistersche Klappe) und eine weite pars glabra, die sich mit dem ductus hepaticus communis zum duct. choledochus vereinigt. Am Übergang Collum-Cystikus beschrieb 1926 Lütkens den Collum-Cystikus-Sphinkter. Die physiologische Druckdifferenz zwischen Gallenblase und Choledochus wird durch das Zusammenspiel des Sphinkters, der Heisterschen Spiralklappen und durch Änderung des Knickungswinkels zwischen Collum und Ductus Cystikus hervorgerufen.

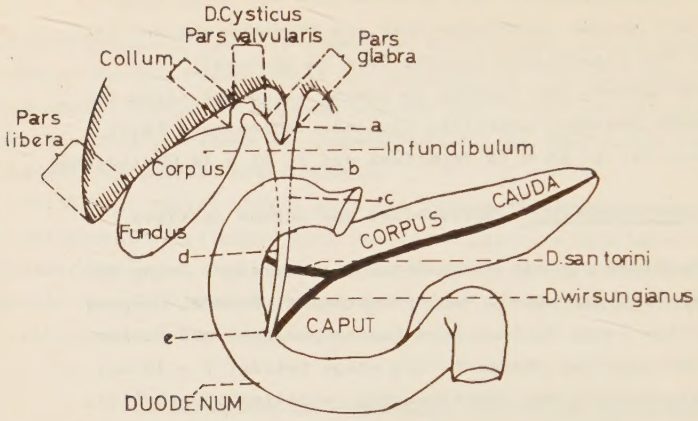


Abb. 1: Schematische Darstellung der Gallenwege und des Pankreas
a - e: siehe Text Seite 2 + 3

Das Pankreas: Die etwa 60-100 Gramm schwere Drüse mit einer Länge von 10-15 cm erstreckt sich, retroperitoneal vor der Wirbelsäule gelegen, von der Konkavität des Duodenalknies (hier mit dem Duodenum fest verwachsen) bis zur Milz. Es gliedert sich in Caput, Corpus und Cauda und besitzt zwei Ausführungsgänge. In 90 % ist der Ductus wirsungianus der Hauptausführungsgang und mündet gemeinsam mit dem Ductus choledochus oder dessen Ampulle an der papilla duodene major in das Duodenum, während der kleinere Ductus santorini, der meist mit dem Wirsungschen Gang kommuniziert, an der papilla duodeni minor endet. Auf die vielen Variationsmöglichkeiten soll in diesem Rahmen nicht eingegangen werden. Die gemeinsame Mündungsstelle von Choledochus und Pankreasgang wird durch den choledocho-duodenalen Sphinkterapparat (Sphincter Oddi) gebildet. In 86 % besteht eine Vereinigung von Choledochus und Pankreasgang mit gemeinsamen Wegstück bis zur Papille. In 72 % mündet der Pankreasgang seitlich in den terminalen Abschnitt des Choledochus, in 6 % in eine gemeinsame Ampulle, in 4 % in eine vom Choledochus gebildete Ampulle, in 4 % endet der Choledochus seitlich im Pankreasgang (44).

Neure Arbeiten (13) haben darauf hingewiesen, daß der Sphinkter Oddi ein selbständiger Muskel und nicht ein Teil der Duodenalmuskulatur ist. Man unterscheidet:

a. den "Pylorulus" (Westphal 80), den Sphinkter der eigentlichen Papille mit circulären, halbcirculären und längsgerichteten Fasern, der bis zur Papillenspitze reicht.

b. den Sphinkter des Choledochus, den stärksten Teil des Muskelapparates, mit einem intramuralen unteren und einem extramularen oberen Teil (Sphinkter choledochus proprius). Die unteren Fasern verschließen zum Teil auch die Ampulle bzw. den Pankreasgang.

c. den Pankreassphinkter, der inkonstant und nur schwach ausgebildet ist.

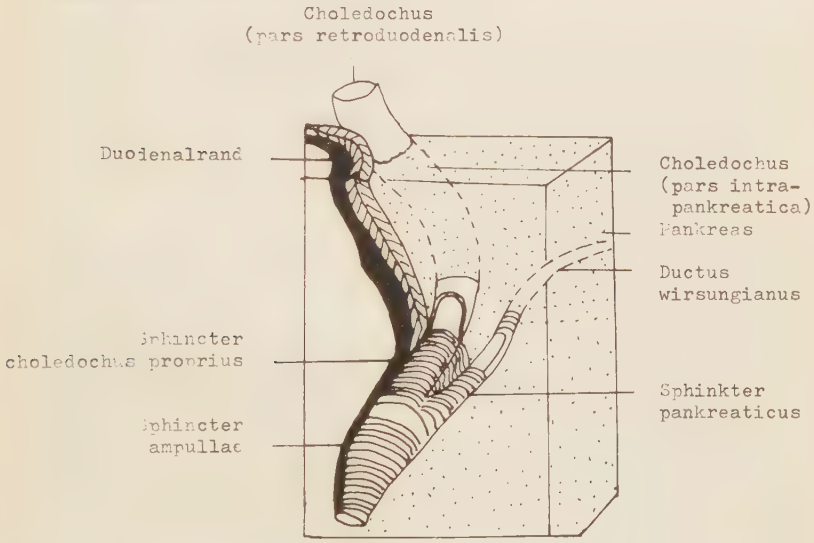


Abb. 2 Querschnitt durch die Papilla vateri (modifiziert nach E.A. BOYDEN, Surgery 10,569). Halbschematisch.

Physiologie

Gallenblase und Gallenwege:

Die Gallenblase stellt ein Reservoir für die von den Leberzellen kontinuierlich sezernierte Lebergalle dar. Die Sekretion erfolgt nicht gleichmäßig, sondern wird durch Nahrungsaufnahme, insbesondere von Peptonen sowie durch Choleretika, wie Gallensäuren, gesteigert.
Die Blasengalle ist durch Absorbtion von Wasser und anorganischen Salzen durch die Gallenblasenschleimhaut bis zu 10-fach höher konzentriert. Der pH-Wert der Lebergalle schwankt zwischen 8,0 und 8,6, der der Blasengalle ist neutral bis leicht alkalisch.

Tab. I: Zusammensetzung der menschlichen Galle (12)

	Lebergalle %	Blasengalle %
Wasser	97,48	85,92
Feste Bestandteile	2,52	14,08
Spez. Gewicht	1,01	1,04
Gallensäuren	0,93	9,14
Mucin und Gallenfarbstoffe	0,53	2,98
Cholesterin	0,06	0,26
Fettsäuren u.Fette	0,14	0,32
anorgan.Salze	0,84	0,65

Bei den ausgeschiedenen Gallensäuren handelt es sich um Cholsäure und Desoxy-cholsäure, gekoppelt an Glykokoll oder Taurin. Sie stellen Endprodukte des Cholersterinstoffwechsels dar. 85 - 90 % dieser sezernierten Gallensäuren durchlaufen den enterohepatischen Kreislauf und werden im Darm resorbiert. Der Lecithingehalt in der Lebergalle schwankt zwischen 0,02 - 0,05 %, der des Cholesterin, das durch die Gallensalze in Lösung gehalten wird, zwischen 0,04 - 0,16 %. Wesentlich ist das Verhältnis der Konzentrationen von Cholesterin zu Gallensäuren, das sich wie 1 : 20 - 1 : 30 verhält. Liegt das Verhältnis unter 1 : 13, so kommt es zur Präcipitation von Cholesterin und u.U. zum Auftreten von Cholesterinsteinen. Neben den Gallensäuren spielen die Fettsäuren und das Mucin als Schutzkolloide eine bedeutende Rolle.

Die Gallenfarbstoffe Bilirubin und Biliverdin, die 15-20 % der gesamten festen Gallenbestandteile ausmachen, entstammen dem Hämoglobinabbau in der Leber.
Die anorganischen Salze Na^+, K^+, HCO_3^-, Cl^- machen 0,84 % der Lebergalle aus.
Für die Verdauung sind nur die Gallensalze von Bedeutung. Sie wirken oberflächenvergrößernd und führen wasserunlösliche Triglyceride in eine wasserlösliche kolloidale Form über. Nur diese kann von der Lipase gespalten werden.
Die Fettsäuren verbinden sich nach ihrer Abspaltung mit den Gallensäuren zu löslichen Komplexen und können damit die Dünndarmmucosa durchdringen und resorbiert werden.
Außerdem kommt es durch die Gegenwart von Galle zu einer Verschiebung des pH-Optimums für Trypsin.
In letzter Zeit wurde auch noch auf die Bedeutung der Galle als Stimulans der Pankreassekretion, besonders der Lipase und des Trypsins, hingewiesen (26).
Der Sekretionsdruck der Lebergalle beträgt normalerweise 300 mm Wassersäule. Der Druck in den Gallenwegen liegt mit 100-150 mm bedeutend niedriger, da Drucke von 230-300 mm bereits Schmerzen verursachen (66). Diese Drucksenkung in den Gallenwegen erfolgt durch die Tätigkeit des Sphinkter Oddi, die Füllung der Gallenblase und Resorptionsleistung der Gallenblase (44).
Bei der Druckregulierung spielt der Sphinkter Oddi die größte Rolle. Der Sphinkter befindet sich dauernd in peristaltikartigen Bewegungen; Kontraktionen und Öffnungen wechseln sich dauernd ab (ca. 10 Kontraktionen pro Minute). Zunächst öffnet sich der obere Abschnitt, die Ampulle füllt sich, der Pylorulus öffnet sich plötzlich und die Galle ergießt sich ins Duodenum durch Kontraktion wird der Rest ausgepreßt (44). Der Sphinkter schließt sich dann. Röntgenkinematographische Aufnahmen des Sphinkterspieles zeigen deutlich, daß deshalb nur Einzelportionen durch die Papille ins Duodenum fließen.
Eine Regulation des Gallenflusses erfolgt durch Änderung des zeitlichen Anteiles von Öffnung und Schluß und nicht durch Beschleunigung der Peristaltik. Sollen größere Gallenmengen den Sphinkter passieren,

so verlängert sich die Öffnungsphase (44). Durch die Änderung der Durchflußmenge kann der Druck in den Gallenwegen konstant gehalten werden.

Durch Drucksteigerung auf 12-16 cm Wassersäule füllt sich die Gallenblase. Dieser Druckanstieg kommt nicht durch "Sphinkterschluß", sondern durch Drosselung der Durchflußmenge zustande (44). Die rhythmische Sphinktertätigkeit kann verschiedentlich verändert werden. Intracholedochale Drucksteigerung führt zur Verlängerung der Öffnungsphase; erfolgt der Anstieg aber plötzlich, so reagiert der Spinkter mit einem Spasmus. Er kann dabei Drucke bis zu 300-350 mm Wassersäule aushalten. Spasmen können auch durch Morphininjektion oder durch starke Vagusreizung ausgelöst werden. Ähnlich verhält sich der Schließmuskel bei Anwesenheit von Salzsäure im Duodenum oder bei erhöhtem Duodenaldruck. Bei Nahrungsaufnahme erfolgt deshalb zunächst ein Spasmus des Sphinkter Oddi (4-10 Min.) durch intraduodenale Drucksteigerung. Eine spätere Phase ist durch die Herabsetzung des Tonus - je nach Zusammensetzung der Nahrung - gekennzeichnet. Fette und Olivenöl erweisen sich dabei als am stärksten wirksam. Diese Hypotonie beruht wahrscheinlich auf einem örtlichen Reflex und hat nichts mit dem Cholecystokininmechanismus zu tun, da die Kontraktion der Gallenblase später eintritt und die Reaktion auch bei Cholecystektomierten zu sehen ist.

Der Gallenblasenreflex wird durch nervöse und hormonale Reize ausgelöst, wobei letzterem wesentlich größere Bedeutung zukommt. Das von Ivy und Oldberg 1928 (49) aus Extrakten der Duodenalschleimhaut isolierte Cholecystokinin wird bei Anwesenheit von fetthaltiger Nahrung im Duodenum freigesetzt. Die aktive Kontraktion - die Gallenblase nimmt dabei Kugelform an - ist heute sichergestellt (13). Diese kann nur in Zusammenarbeit mit der Windkesselfunktion des Choledochus und dem gekoppelten Entleerungsmechanismus im Sphinkter-Oddi-Gebiet sinnvoll wirksam sein. (Anwesenheit von Fett im Duodenum und erhöhter intracholedochaler Druck öffnen den Sphinkter).

Die nervöse Regulation der Gallenblasenkontraktion spielt nur eine geringe Rolle. Die Annahme einer antagonistischen Innervation von Gallenblase und Sphinkter (Kontraktion der Blase erzeugt Öffnung des Sphinkters und umgekehrt) hat sich als falsch erwiesen. Die Gallenblase scheint sich weitgehend unabhängig und nur unter dem Einfluß des Cholecystokinins zu kontrahieren (44).So bewirken Atropin und Amylnitrit, die den Sphinkter

erweitern, keine Gallenblasenkontraktion. Trotzdem existiert eine vegetativ nervöse Beeinflussung des Gallensystems als Ganzes. Vagus und Sympathikus haben einen Einfluß auf den Tonus der Gallenwege. Der Vagus erhöht den Tonus der Gallenblase und des Sphinkters (Westphal 80). Seine Reizung verstärkt die Ansprechbarkeit auf den Cholecystokininreiz. Vagotomie bewirkt demnach eine deutliche Drucksenkung in den Gallenwegen.

Pankreas:

Wir unterscheiden einen endokrinen Teil (1-3%), die sogenannten Langerhansschen Inseln, mit den Insulin produzierenden -Zellen und den Glucagon freisetzenden -Zellen und einen exokrinen Teil (97-99%), welcher die für die Verdauung wichtigen Fermente liefert.
Die Drüse produziert und physiologischen Bedingungen täglich 1500 ml Exkret (pH 8,0-8,3). Der Sekretionsdruck liegt mit 300 - 500 mm höher als der der Leber.
Wasser und Jonen (HCO_3^-, Cl^-, Na^+, K^+, Ca^{2+},) werden in den Zellen der Schaltstücke und den centroacinären Zellen sezerniert (33). Die Anionen HCO_3^- und Cl^- stehen im umgekehrten Verhältnis zueinander; ihre Summe ist konstant 160 mval/l. Die Kationen Na^+ und K^+ liegen in gleicher Konzentration wie im Serum vor, während Ca^{2+} weniger als die Hälfte der Serumkonzentration erreicht.
Folgende Verdauungsenzyme werden in den Acinuszellen der Drüse gebildet und an das Lumen der Ausführungsgänge abgegeben.

Trypsin: wird als Trypsinogen sezerniert und im Duodenum durch die dort gebildete Enterokinase oder autokatalytisch durch freies Trypsin in Gegenwart von Ca^{2+}-Jonen aktiviert.

Chymotrypsin: ebenfalls eine Endopeptidase, wird als inaktive Vorstufe Chymotrypsinogen A und B durch Trypsin aktiviert.

Carboxypeptidase: eine Exopeptidase, die endständige Peptidketten sprengt, entsteht durch Aktivierung von Procarboxypeptidase durch Trypsin.

Lipase: als Esterase spaltet sie Triglyzeride zu Glycerin und Fettsäuren. Zur Entfaltung iher Vollaktivität ist eine Emulgierung der Fette durch Galle notwendig. Außerdem läßt sich die Lipasewirkung durch Gallensäuren steigern.

Amylase: spaltet Stärke und Glykogen in Disaccharide. Amylase wird in aktiver Form ausgeschieden.

Die Steuerung der Drüse erfolgt auf hormonalem und nervalem Weg. Sekretin (1902 Bayliss and Starling), das durch Salzsäurereiz aus der Duodenalmucosa freigesetzt wird, löst die hydrokinetische Funktion der Sekretion aus (3). Ein solches Sekret ist stark wasser- und bikarbonathaltig, dagegen eiweiß- und enzymarm. Pankreozymin (1943, Harper and Raper) wird durch Anwesenheit von Peptonen, Aminosäuren und Fetten in das Blut abgegeben und fördert die ekbolische Funktion, d.h. es kommt zum Anstieg der Enzymabgabe.

Vagusreizung steigert erheblich den Fermentgehalt, wirkt also vorwiegend ekbolisch. Darüber hinaus potenziert der Vagus die Sekretion auf Pankreozymineinwirkung (Thomas cit. nach 44).
Auf die Bedeutung der Galle als ekbolischen Reiz (26) wird noch bei der Besprechung der Tests näher eingegangen.

Pathophysiologie

In diesem Zusammenhang interessieren vor allem die Folgen der Cholecystektomie auf das bilio-pankreatische System; außerdem soll auf Komplikationen des Gallensteinleidens, die nach der Choleystektomie weiterbestehen, eingegangen werden.
Die Gallenblase erfüllt mannigfache Funktionen im biliären System: Speicherorgan, Druckregulator, Konzentration der Lebergalle. Die frühere Ansicht, nach der es nach der Cholecystektomie zu einer Dilatation des Choledochus kommt (51), konnte durch neuere Arbeiten widerlegt werden (2,52). Der Choledochus ist postoperativ weder hyper- noch hypoton. Alle Erweiterungen bestanden entweder schon vorher oder entwickelten sich infolge eines zurückgebliebenen Steines. Über die Druckverhältnisse liegen keine einheitlichen Ergebnisse vor: während Pribram (66) beim Menschen und Hightower (cit. nach 11) beim Hund Druckerhöhungen beschrieben, zeigten Untersuchungen von Hess (44,45), daß der Druck im Choledochus sich als Folge der Cholecystektomie nicht erhöht. Auch der Sphinkter nimmt nach einer kurzdauernden Hypotonie wieder seine rhythmische Tätigkeit auf (45,2). In Einzelfällen werden zwar auch vorübergehende Hypertonien beobachtet, doch erwies sich das Oddi-Rostsche Gesetz, demnach die Cholezystektomie einen Sphinkterspasmus und dadurch eine Choledochusdilatation, eine Druckerhöhung und in vielen Fällen Koliken verursache, als falsch.

Für kurze Zeit ist auch die Bromthaleinausscheidung postoperativ reduziert. Die Cholecystektomie zieht demnach nur vorübergehend morphologische Veränderungen nach sich.
Die Bedeutung der Blasengalle für die Verdauung wurde bereits erwähnt. Das Fehlen konzentrierter Blasengalle nach Cholezystektomie kann zu ungenügender Fettemulgierung und mangelnder Lipaseaktivität führen. Erniedrigte Fettintoleranz, Blähungen und sonstige Verdauungsstörungen können durch diesen Mangel bedingt sein.

Neure Untersuchungen (26) weisen auch auf die Bedeutung der Galle als Stimulans besonders der ekbolischen Pankreasfunktion hin. Der Ausfall konzentrierter Blasengalle müßte sich demnach auf die Pankreasfunktion im Sinne einer verminderten Sekretion auswirken. Pankreassekretionsstudien an Cholezystektomierten sollen deshalb auch Gegenstand dieser Arbeit sein.
Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas können auch nach der Cholecystektomie weiterbestehen. Auf die engen Wechselbeziehungen zwischen Pankreas und Gallenwege wurde bereits hingewiesen. So werden bei Erkrankungen der Papilla Vateri beide Systeme beeinträchtigt. Auf Grund des komplizierten Aufbaues ist es verständlich, daß dieser Verschlußmechanismus gegen funktionelle und organische Störungen sehr empfindlich ist. In 25 % aller Gallenoperationen ist mit einer Papillitis zu rechnen (44). Über 90 % der Papillitiden gehen mit einer Cholelithiasis und die Hälfte mit einer Choledocholithiasis einher (44). Die Entzündung kommt durch ständigen Reiz eines Choledochussteines oder lymphogen bei Infektion der Gallenblase zustande. Neben dieser senkundären Papillitis (98 %) kennt man noch die primäre Form, die ohne Cholezystitis oder Cholelithiasis verläuft: die Ätiologie ist noch ungeklärt. Die bei der Operation übersehene oder sich später entwickelnde Papillenstenose kann zur Ursacheeiner chronischen Pankreatitis (nach Hess in 33 % aller chronischen Pankreatitiden), einer Cholangitis, eines Leberschadens durch Gallenstau im biliären System werden und ist damit eine der häufigsten Gründe des "Postcholecystektomiesyndroms".
Der Retentionspankreatits, deren Ursache in der Kombination von Stauung und Ernährungsstörung durch arterielle Ischämie liegt, ist die Cholezysto-Pankreatits gegenüberzustellen, bei der das Übergreifen einer kollateralen

Entzündung, ausgehend von einer Cholezysto-Cholangitis, aber auch von einem penetrierenden Duodenalulcus, die Ausbildung einer chronischen Pankratitis begünstigt. Andererseits kann eine diffuse Pankreasfibrose durch Bindegewebsausbildung den retropanreatischen Abschnitt des Choledochus einengen und dadurch zu einer Stenose führen.

Methodik

Die technische Durchführung der Tests mittels der doppelläufigen Sonde nach Dreiling (19) erfolgt nach der bereits früher beschriebenen Methode (26, 27, 28) und soll hier nicht weiter erörtert werden.

Folgende Bestimmungen wurden in jeder Fraktion durchgeführt:

1. Messung der Saftmenge
2. Ermittlung des pH-Wertes mit einem pH-Meter
3. Bikarbonatbestimmung (Scribner und Caillouette [74])
4. Gesamtbilirubinbestimmung (Jendrassik und Cleghorn [50])
5. Bestimmung der Enzymkonzentrationen
   a. Amylase (Schön und Mitarb. [73])
   b. Trypsin (Roman und Favilla [70] mit dem Substrat BAPA)

Untersuchungen über die Nüchternsekretion des menschlichen Pankreas

Um reines Pankreassekret ohne vorhergehende Stimulierung zu erhalten, saugten wir zunächst das Sekretionsgemisch aus Magen-, Darm-, Pankreassaft und Galle ab. Gewisse Unsicherheitsfaktoren, die sich aus technischen Gründen nicht beseitigen lassen, sind mechanische Reizung der Darmwand durch die Sonde und Stimulation des Pankreas durch unvollkommen abgesaugte Magensäure oder durch unregelmäßigen Galleabfluß. Die Saftproben wurden in jeweils 20 Minuten-Fraktionen gesammelt.

Die von 92 Patienten gewonnenen 133 Einzelproben bieten ein buntes Bild hinsichtlich Sekretmenge, Enzymgehalt, Aciditätsgrad und Bilirubinbeimengung, so daß beim Vergleich sowohl mehrerer Nüchternproben desselben

Patienten, als auch der Einzelproben verschiedener Patienten keine einheitlich Nüchternleistung des Pankreas zu erkennen ist. Trotz der oft sehr starken Schwankung der Einzelwerte wurde aus den verwerteten Proben ein Mittelwert gebildet, auf den sich die Ergebnisse der durchgeführten Funktionstests einheitlich beziehen lassen. Es wurden dabei nur Proben mit einem pH-Wert $\geq 6{,}0$ verwertet, da in diesem Bereich Veränderungen durch zugeflossener Magensäure unbedeutend sind. Auf den Einfluß des verschiedenen Aciditätsgrades der Magensäfte auf die Pankreassekretion soll hier nicht eingegangen werden, da er an anderer Stelle bereits beschrieben wurde (25).

Um die Variabilität der Einzelwerte feststellen zu können, wurden außerdem die Variationskoeffizienten (vc), welche die Standardabweichung in Prozent des arithmetischen Mittels angeben, mit folgender Formel errechnet:

$$Vc = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}}$$

$$s = s^2 \qquad s^2 = \frac{1}{N - 1} \; S(x^2) - \frac{(Sx)^2}{N}$$

Erklärung der Symbole:

Vc = Variationskoeffizient
$\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert
s = Streubreite = Standardabweichung
N = Anzahl der Fälle
$S(x^2)$ = Summe der Quadrate der Einzelwerte
$(Sx)^2$ = Quadrat der Summe der Einzelwerte

	Cholezystektomierte C		Normale N		Prozentuale Steigerung von C zu N
	Anzahl	$\bar{x}$	Anzahl	$\bar{x}$	
Saft (ml)	133	19,6	233	18,3	7,1 %
Bilirubin (mg)	129	2,7	206	1,3	107,7 %
Bikarbonat (mval/l)	61	27	104	27	0 %
Amylase (g)	132	91	222	82	11,1 %
Trypsin (mg)	94	23,9	107	17,8	34,2 %

Tabelle I: Basalwerte bei Cholezystektomierten und Normalen

Saftmenge und Enzymgehalt der Nüchternfraktion Cholezystektomierter liegen durchweg höher als vergleichsweise bei normalen Gallenblasenträgern (Tabelle I). Dies findet seine Erklärung in der wesentlich höheren Bilirubingesamtmenge in den Säften Cholezystektomierter, bei denen infolge fehlender Reservoirfunktion die Gallenblase vermehrt Lebergalle ins Duodenum fließt. Gerade auf die starke Abhängigkeit der Trypsin- und Lipasesekretion vom Gallegehalt wurde immer wieder hingewiesen (26,27). Deshalb ist auch der Anstieg von Saft und Amylase durch die vermehrte Galleeinwirkung bei Cholezystektomierten gegenüber Normalen gering, während die Steigerung der ausgeschiedenen Trypsinmenge am meisten ins Gewicht fällt.

	Saft	Bilirubin	Bikarbonat	Amylase	Trypsin
Vc	66,9 %	96,6 %	32,1 %	66,1 %	68,7 %

Tabelle 2: Variationskoeffizienten der Mittelwerte bei Cholezystektomierten

Vergleicht man die Schwankungsbreiten der Einzelwerte um das arithmetische Mittel, so läßt sich ableiten, daß einerseits beträchtliche individuelle Unterschiede in der Nüchternsekretion bestehen, andererseits weitere Faktoren die Pankreasleistung beeinflussen, wie Sondenreiz, Salzsäurewirkung (teils stimulierend, teils enzymschädigend) und wechselnde Gallebeimengung.
Die Schwankungsbreite der Bikarbonatwerte ist am geringsten, da diese nur im Alkalischen bestimmt wurden. Im sauren Bereich würde der Verbrauch von Bikarbonat zur Neutralisation das Bild verzerren.

Der Cecekintest

Die Nüchternsekretion ist mit ihren teilweise sehr großen Schwankungen zur Beurteilung der Pankreasfunktion nicht geeignet. Im Folgenden sollen deshalb verschiedene Provokationstests beschrieben und der zeitliche Ablauf der Reizantwort des Pankreas bei Cholezystektomierten unter Vergleich

von Normaltests dargestellt werden.
Bei 14 Patienten wurden 19 Cecekintests durchgeführt. Nach Injektion von 1 Einheit CCK-Pankreozymin pro kg Körpergewicht i.v. wurden in den 60 Minuten nach Reiz drei Fraktionen abgesaugt. Pankreozymin ist bisher weder chemisch noch elektrophoretisch von Cholecystokinin zu trennen und liegt als Cecekin in der zur Zeit bestgereinigten Form vor. Die Aufschlüsselung nach Fraktionen erlaubt Rückschlüsse auf den Sekretionsmechanismus, der Endwert (in 60 Min.) gibt Antwort auf die Frage nach der quantitativen Reaktion des Pankreas auf den Reiz. Cecekin stimuliert nicht nur die ekbolische Funktion der Drüse (siehe Physiologie), sondern ruft auch beim Normalen eine Gallenblasenkontraktion hervor und wirkt choleretisch.
In Abbildung 3 ist der zeitliche Ablauf der Reizantwort dargestellt. Die Mittelwerte der einzelnen Fraktionen wurden auf den jeweils dazugehörigen Basalwert bezogen. Ein Anstieg der Saftmenge und sämtlicher Enzyme über ihren basalen Ausgangswert ist erkennbar, der sein Maximum in den ersten 20 Minuten erreicht. Die Werte fallen in den nächsten 40 Minuten steil ab und erreichen in der 3. Fraktion in einer flacheren Kurve den Basalwert wieder.
Sämtliche Sekretionsgipfel der Cholezystektomierten unterscheiden sich signifikant von denen normaler Gallenblasenträger. Die Signifikanz (P) der Differenz der Mittelwerte in der ersten Fraktion wurde mit folgenden Formeln (Wissenschaftliche Tabellen Geigy) geprüft:

$$t = \frac{x - \bar{x}}{} \quad ; \qquad \text{Freiheitsgrad} \quad n = N + N - 2$$

$$s^2_{x,x} = \frac{S(x^2) - \bar{x}S(x) + S(x^2) - \bar{x}S(x)}{N + N - 2}$$

$$s_D = \sqrt{\frac{s^2_{x,x'}}{N'} + \frac{s^2_{x,x'}}{N}}$$

Zeichenerklärung Seite 17

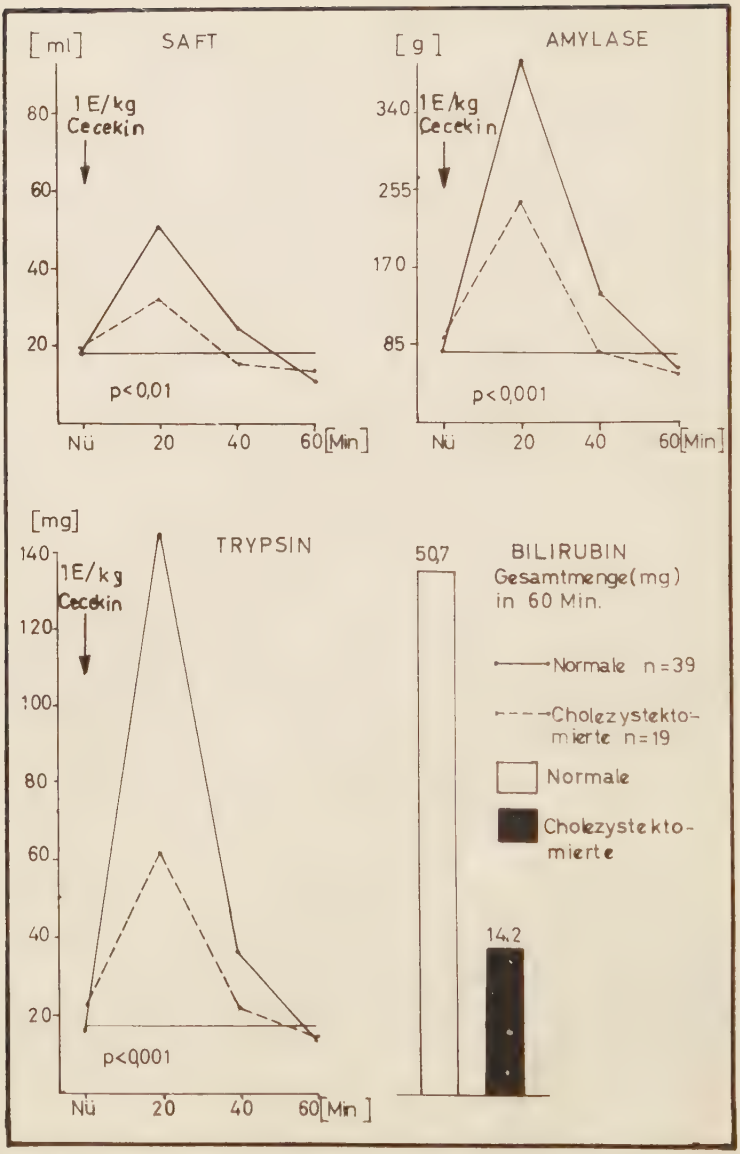


Abbildung 3: Sekretionsverlauf bei Cholezystektomierten und normalen Gallenblasenträgern nach Stimulation mit Cecekin

Zeichenerklärung:

t = Abweichung, s_D = Standardabweichung der Mittelwertdifferenz,
$\bar{x}$ = Mittelwert des ersten Kollektives,
$\bar{x}'$ = Mittelwert des zweiten Kollektives,
N = Anzahl der Fälle,
$s^2_{x,x'}$ = gemeinsame Streuung der beiden Kollektive,
$S(x^2)$ = Summe der Quadrate der Einzelwerte,
$S(x)$ = Summe der Einzelwerte,

	Saft	Amylase	Trypsin	Bikarbonat
I	41,6 %	50,6 %	48,5 %	24,9 %
II	46,0 %	54,4 %	58,1 %	30,2 %
III	48,8 %	73,1 %	82,1 %	42,1 %
40 Min.	26,8 %	41,4 %	39,8 %	Höchstwert in 60 Min.
60 Min.	32,6 %	39,2 %	41,0 %	24,4 %

Tabelle 3: Variationskoeffizient der Mittelwerte der Saftmenge, Enzymgesamtausscheidung und Bikarbonatkonzentration bei Cholezystektomierten nach Cecekinreiz

Bei Betrachtung der Variationskoeffizienten (Tab.3) fallen große Schwankungen in jeder einzelnen Fraktion auf, so daß eine Aussage über die Leistungsfähigkeit des Pankreas nicht sicher möglich ist. Deshalb ermittelten wir die Endwerte der Gesamtausscheidung in 40 und 60 Minuten, die eine niedrigere Schwankungsbreite aufweisen. Bei der Bikarbonatkonzentration wurde der Höchstwert in einer Stunde zur Diagnostik herangezogen.

In Tabelle 4 sind deshalb die Gesamtausscheidungen in 20, 40 und 60 Minuten bei Cholezystektomierten und normalen Gallenblasenträgern dargestellt.

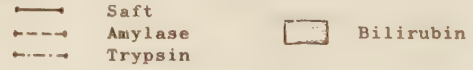
Cholezystektomierte weisen infolge fehlender Gallenblase eine laufende Gallebeimengung im Duodenalsaft auf. Nach Reizung mit Cecekin wird eine geringe Steigerung der Gallesekretion festgestellt.

	Saft (ml)		Amylase (g)		Trypsin (mg)		Bilirubin (mg)		Bikarbonat (mval/l)	
	C	N	C	N	C	N	C	N	C	N
20 Min.	33,2	53,2	241	391	62,9	146,5	7,9	39,4	Höchstwert in 60 Min.	
40 Min.	49,7	78,3	339	526	86,3	182,0	11,9	48,4		
60 Min.	63,7	90,2	408	586	102,5	196,3	14,2	51,7	50	56
P zwischen C und N (60 Min.)	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		nicht signifikant	

Tab. 4: Mittelwerte der Saftmenge, der Amylase-, Trypsin- und Bilirubingesamtausscheidung sowie der Bikarbonatkonzentration nach Cecekinreiz bei Cholezystektomierten (C) und Normalen (N) mit Angabe der Signifikanz (P).

Durch den Wegfall der Gallenblasenkontraktion können Gallenblasenoperierte niemals so hohe Bilirubingesamtmengen wie Normale erreichen. Infolge der größeren Abhängigkeit der Trypsinausscheidung vom Gallefluß liegt die 60 Minuten-Gesamtmenge von Trypsin mit 48 % wesentlich tiefer unter dem aus gesunden Gallenblasenträgern ermittelten Normalwert als die Saftmenge (30 %). Die Signifikanzprüfung ergibt mit Ausnahme der Bikarbonatkonzentration signifikant niedrigere Saft- und Enzymgesamtmengen (in 60 Minuten) bei Cholezystektomierten gegenüber Normalen. Daß es sich dabei nicht in jedem Fall um eine Erschöpfung des Pankreas handelt sondern um eine mangelhafte Stimulation durch Fehlen konzentrierter Galle, konnte durch intraduodenale Verabreichung von menschlicher Blasengalle vor dem Cecekinreiz bei 5 Patienten gezeigt werden (Abb. 4, 27). Durch die Gallesubstitution kommt es zum Anstieg von Saft und Enzymgesamtmengen und somit zu einer Normalisierung der Pankreasfunktion.

Legende zu Abbildung 4: Pankreassekretion nach wiederholtem Cecekinreiz bei Cholezystektomierten mit und ohne Zugabe von Galle



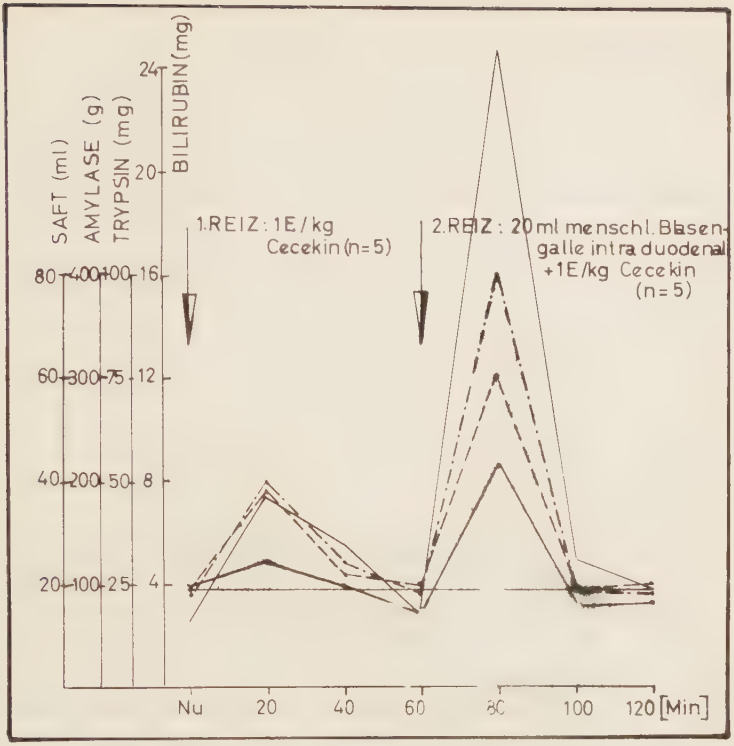


Abbildung 4: Legende Seite 18 unten

Der Mischreiz:

Während Cecekin alleine nur den ekbolischen Anteil der Pankreassekretion stimuliert, also den Durchtritt von Zymogengranula durch die acinäre Zellmembran und eine Ausschüttung eines viskösen enzymreichen Pankreassekrets bewirkt, so sagt es doch nichts über die hydrokinetische Funktion der Drüse aus. Durch Koppelung eines hydrokinetischen und eines ekbolischen Reizes, also durch Sekretin und Cecekin (S/C), sollte geklärt werden, ob eine Aussage über die Gesamtfunktion der exkretorischen Pankreasfunktion getroffen werden kann.

Wir führten deshalb bei 55 Patienten 55 Mischreize (S/C) durch, wobei die Ergebnisse nach unseren Untersuchungen durch einen vorausgegangenen anderen Reiz infolge der großen Reservekapazität der Drüse nicht beeinflußt werden.
Wir injizierten 1 E-Sekretion/kg Körpergewicht und in derselben Dosierung Cecekin. Die absoluten Zahlenwerte der Sekretionsleistung des Pankreas sind in Tabelle 5 wiedergegeben. Nach einem steilen Gipfel in der ersten Fraktion klingt der Reiz bald wieder ab, so daß die Werte nach 60 Minuten den Spiegel der Basalsekretion fast wieder erreicht haben.

	Saft (ml)		Amylase (g)		Trypsin (mg)		Bilirubin (mg)		Bikarbonat (mval)		(mval/l)	
	C	N	C	N	C	N	C	N	C	N	C	N
I	82	104	342	492	68	106	6,2	17,5	6,1	8,3	Höchst-	
II	52	60	142	188	26	29	2,5	2,2	4,7	5,3	wert in	
III	32	41	97	118	19	20	1,6	1,3	2,7	3,9	60 Min.	
40 Min	133	164	484	680	94	135	8,7	19,7	10,8	13,6		
60 Min	166	205	581	798	113	155	10,3	21,0	13,5	17,5	88	103
Vc(in%) (60 Min)	53,1	34,0	47,7	29,7	47,0	34,0			43,7	26,5	22,7	14,6
P (60 Min)	$<0,001$		$<0,001$		$<0,001$		$<0,005$		$<0,001$		nicht signifikant	

Tabelle 5: Reizantwort des Pankreas bei 55 Cholezystektomierten (C) und 145 normalen Gallenblasenträgern (N) nach Mischreiz. Angabe des Variationskoeffizienten (Vc) und der Signifikanz (P) der 60 Minuten-Gesamtausscheidung von C und N.

Nach Mischreiz läßt sich bei der Gegenüberstellung der Sekretionsabläufe von 145 gesunden Gallenblasenträgern und 55 Cholezystektomierten zeigen, daß sich sämtliche Sekretionsgipfel und alle 60 Minuten-Gesamtausscheidungen signifikant unterscheiden. Im Gegensatz zum Cecekintest läßt sich nach Reizung mit Sekretin und Cecekin auch die hydrokinetische Funktion der Drüse beurteilen.
Vergleicht man den Variationskoeffizienten der 60 Minuten-Gesamtsekretion bei Cholezystektomierten und Normalen, so fällt eine wesentlich höhere Schwankungsbreite bei ersteren auf. Eine Erklärung dafür kann in der unterschiedlichen Gallebeimengung gefunden werden. Es konnte nämlich gezeigt werden, daß die Drüse zusätzlich zum hormonellen Reiz noch durch steigende Bilirubinkonzentration stimuliert wird (27). Beim Überschreiten einer bestimmten Konzentration kommt keine weitere Enzymsteigerung mehr zustande. Cholezystektomierte weisen einen teils sehr unterschiedlichen Gallegehalt auf und erreichen nur selten höhere Bilirubinkonzentrationen.

Trockengalle (TG) als Stimulation der Pankreassekretion:

Die Enzymausscheidung des Pankreas, besonders des Trypsins, nach Cecekin und Mischreiz ist nach dem bisher Besprochenen in hohem Maße von der Anwesenheit konzentrierter Blasengalle im Duodenum abhängig. Fehlen derselben nach Cholezystektomie bedingt in vielen Fällen eine signifikante Sekretionseinschränkung der Drüse. Nachdem nun der unterschiedliche Gallefluß bei Cholezystektomierten Veränderungen der Pankreassekretion hervorrufen kann, die nicht auf einer Funktionsstörung der Drüse selbst beruhen müssen, wurden Methoden gesucht, den unzureichenden Gallegehalt unter standardisierten Bedingungen zu substituieren. Dabei erwies sich die alleinige intraduodenale Verabreichung von getrockneter Rindergalle (siehe Methodik) dem Mischreiz als ebenbürtig. Nach Gabe von 2, 4, 6 g Trockengalle (TG) intraduodenal kam es zu einer Dosisabhängigkeit im Anstieg von Saft und Enzymen. Diese Sekretionssteigerung ließ sich durch Atropin hemmen (27). Der Sekretionsablauf und die absoluten Zahlenwerte nach TG entsprechen in etwa dem Mischreiz (Tabelle 6).

	Saft (ml)		Amylase (g)		Trypsin (mg)		Bilirubin (mg)		Bikarbonat (mval/l)	
	C	N	C	N	C	N	C	N	C	N
I	96	106	262	325	73	97	5,8	7,2	47	51
II	42	47	134	151	35	40	3,3	3,1	43	46
III	29	31	123	132	30	28	2,7	1,7	37	40
40 Min	138	153	393	476	108	137	9,1	10,3	Höchstwert in 60 Min.	
60 Min	166	184	517	618	136	165	12,0	12,0	48	53
Vc (60 Min)	30,3	28,5	36,7	26,2	38,0	26,5	40,8		38,4	39,8
P (60 Min)	<0,005		<0,001		<0,001		nicht signifikant		nicht signifikant	

Tabelle 6: Mittelwerte für Sekretmenge, Enzym- und Bilirubingesamtausscheidung und Bikarbonatkonzentration nach Stimulation mit Trockengalle bei 44 Cholezystektomierten (C) und 141 Normalen (N).

Der im Vergleich zum Mischreiz wesentlich niedrigere Variationskoeffizient von Saft und Enzymausscheidung nach TG läßt auf eine gleichmäßige Reizantwort der Drüse bei Cholezystektomierten schließen, nachdem der Einfluß wechselnder Gallemenge ausgeschaltet wurde. Die niedrige Bikarbonatkonzentration nach TG läßt vermuten, daß trotz relativ hoher Saftmenge die hydrokinetische Pankreasfunktion nicht simuliert wird; möglicherweise ist für den hohen Saftfluß Darmsekret verantwortlich zu machen.

Kombinierte Stimulation des Pankreas mit Sekretion, Cecekin (S/C) und Trockengalle (TG)

Zum Schluß soll bei der Beschreibung der verschiedenen Provokationsmöglichkeiten des Pankreas kurz auf einen Kombinationsreiz eingegangen werden, der sowohl die hydrokinetische und ekbolische Funktion der Pankreassekretion, als auch ihre Abhängigkeit vom Gallefluß berücksichtigt. Es handelt sich hier, wie aus den Gesamtmengen in 60 Minuten der Tabelle 7 zu ersehen ist, um den bei weitem stärksten Reiz. Er vereint die Vorzüge des TG-Tests (Substitution mangelnder Galle und ekbol. Stimuliers) und des S/C-Tests (ekbolische und hydrokinetische Reizung des Pankreas). Einerseits führen Tests mit schwachem Gallefluß durch intraduodenale Verabreichung von TG nicht zu Fehldeutungen, andererseits können latente Pankreopathien durch diesen starken Reiz aufgedeckt werden.

	Saft (ml)		Amylase (g)		Trypsin (mg)		Bikarbonat (mval)		(mval/l)	
	C	N	C	N	C	N	C	N	C	N
I	152	188	598	887	113	172	9,1	11,3	Höchst-	
II	62	74	168	259	28	37	5,1	6,2	wert in	
III	34	47	112	166	20	29	1,4	4,0	60 Min.	
40 Min	214	262	766	1146	141	209	14,2	17,5		
60 Min	248	309	878	1312	161	238	15,6	21,5	81	88
Vc (60 Min)	26,5	26,5	45,5	25,9	43,0	20,1	36,2	22,7	17,2	18,3
p (60 Min)	< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		nicht signifikant	

Tabelle 7: Aufstellung der Pankreasgesamtausscheidung bei Cholezystektomierten (n=34) und normalen Gallenblasenträgern (n=95) nach kombiniertem Reiz mit Sekretin, Cecekin und Trockengalle (S/C-TG) mit Angabe des Variationskoeffizienten und der Signifikanz zwischen Cholezystektomierten (C) und Normalen (N).

Der Sekretionsverlauf ist durch einen sehr hohen Gipfel von Saft und Enzymausscheidung in den ersten 20 Minuten gekennzeichnet. Die Saft- und Enzymausschüttung des Pankreas in der 1. Fraktion nach dem S/C-TG Reiz übertrifft die Gesamtleistung der Drüse in einer Stunde nach Stimulation mit S/C bzw. TG allein (Tabelle 7 und 5 bzw. 6).
Da diese hohen Werte von Cholezystektomierten häufig nicht erreicht werden (siehe klinischer Teil), liegt die Gesamtausscheidung in einer Stunde signifikant unter dem aus normalen Gallenblasenträgern ermittelten Mittelwert.

Vergleich der einzelnen Reizarten:

Nach dem bisher Besprochenen sezerniert das Pankreas je nach Reiz verschieden stark, wobei durch Sekretin die hydrokinetische, durch Cecekin und TG die ekbolische Funktion der Drüse stimuliert wird. Der besseren Übersicht wegen sollen die einzelnen Provokationsmöglichkeiten in einer Abbildung (Abb. 5) gegenübergestellt werden, wobei die Mittelwerte der einzelnen Fraktionen auf den jeweils zugehörigen Basalwert bezogen wurden, indem dieser gleich 100 % gesetzt wurde und die prozentualen Abweichungen der folgenden Fraktionen von dieser Basis dargestellt wurden.

Die Abbildung läßt folgende Aussagen zu:
Der S/C-TG Test stellt die bei weitem stärkste Provokationsmöglichkeit dar; die Sekretionsgipfel unterscheiden sich signifikant ($p < 0{,}001$) von denen nach Reizung mit C, S/C und TG.
Der Saftfluß nach Cecekin ist erwartungsgemäß am geringsten, während die Enzyme in etwa die Werte nach S/C und TG, zwei gleichwertigen Reizen, erreichen.
Die Sekretion von Bikarbonat ist nur nach Stimulation mit S/C und S/C-TG beurteilbar. Die höchste Konzentration wird nach dem Mischreiz, die größte Gesamtmenge nach S/C-TG erreicht (siehe Tabelle 5 und 7).

Abbildung 5: Vergleich der Sekretionsabläufe nach Reizung mit
Cecekin —x—x—x—
Sekretin/Cecekin - - - - -
Trockengalle ————————
Sekretin/Cecekin-Trockengalle —·—·—·—
bei Cholezystektomierten

Klinische Anwendung der vier verschiedenen Testarten

Die vier besprochenen Stimulationsmöglichkeiten des Pankreas wurden in 126 Tests bei 92 Cholezystektomierten angewandt, um das nicht seltene Vorliegen einer Pankreasaffektion nach einer Gallenoperation (siehe Pathophysiologie und Klinik) zu erfassen. In den meisten Fällen wurden mindestens zwei verschiedene Reize bei einem Patienten gesetzt. Bei der Besprechung der einzelnen Tests wurden die Cholezystektomierten als Gesamtkollektiv normalen Gallenblasenträgern gegenübergestellt und das Fehlen konzentrierter Galle diskutiert. Für die Anwendung dieser Provokationstests zum klinischen Gebrauch wurden aus den 60 Minuten-Endwerten von gesunden Testpersonen Normalbereiche mit Hilfe der Standardabweichung ermittelt.

	n	$\bar{x}$	Vc	Normalbereich	Reiz
Saft (ml/60 Min)	39	90	27,2	65 - 115	C
Bikarbonat (mval/l)	31	56	28,1	40 - 72	
Amylase (g/60 Min)	38	586	24,7	441 - 731	
Trypsin (mg/60 Min)	39	196	25,0	146 - 246	
Saft (ml/60 Min	145	205	22,2	159 - 251	S/C
Bikarbonat (mval/l)	134	103	14,1	88 - 118	
Bikarbonat (mval/60 Min)	126	17,5	26,5	12,9- 22,1	
Amylase (g/60 Min)	142	798	29,7	561 - 1035	
Trypsin (mg/60 Min)	145	155	21,9	121 - 189	
Saft (ml/60 Min)	141	184	28,5	131 - 237	TG
Bikarbonat (mval/l)	62	53	39,8	32 - 74	
Amylase (g/60 Min)	126	608	26,2	449 - 767	
Trypsin (mg/60 Min)	141	165	26,5	121 - 209	
Saft (ml/60 Min)	95	309	19,5	249 - 369	S/C-TG
Bikarbonat (mval/l)	83	88	18,3	72 - 104	
Bikarbonat (mval/60 Min)	80	21,5	22,7	16,6- 26,4	
Amylase (g/60 Min)	65	1312	25,9	972 - 1652	
Trypsin (mg/60 Min)	95	238	20,1	190 - 286	

Tabelle 8: Normalbereiche der Bestimmungen nach Sekretin (S), Sekretin-Cecekin (S/C), Trockengalle (TG) und Kombinationsreiz (S/C-TG) bei normalen Gallenblasenträgern

Die Normalbereiche nach Stimulation mit S/C und TG unterscheiden sich nicht wesentlich. Beim Vergleich der Mittelwerte nach Cecekin alleine und nach dem Mischreiz fällt neben einer vergleichsweise niedrigeren Saftmenge eine höhere Trypsinausschüttung nach Cecekin auf. Scheinbar genügt der geringere Saftfluß nach Cecekin bereits, um eine vollständige Enzymsekretion herbeizuführen. Die höhere Trypsinausscheidung nach Cecekin findet ihre Erklärung in ihrer besonders starken Abhängigkeit vom Gallefluß. Bei gesunden Gallenblasenträgern findet man einen kräftigeren Gallenblasenreflex nach Cecekin allein als nach Mischreiz; anscheinend übt Sekretin eine erschlaffende Wirkung auf die Gallenblase aus.

Beim S/C-TG Reiz ist der Variationskoeffizient sämtlicher Endwerte am niedrigsten, der Normalbereich demnach auch enger gespannt. Auf Grund der stärkeren Anforderungen an das Pankreas durch diesen Provokationstest sind auch eindeutigere Ergebnisse zu erwarten.

Von statistischer und klinischer Seite betrachtet, ist die Verteilung der Cholezystektomierten innerhalb und außerhalb der 1s - Grenze von großer Bedeutung für die Beurteilung der Häufigkeit von Pankreaserkrankungen nach Gallenoperationen.

Wie aus Abbildung 6 ersichtlich, liegt die Pankreassekretion bei vielen Cholezystektomierten nach Provokation mit C, S/C, TG und S/C-TG außerhalb des Normalbereiches. Dabei ist in der Gruppe mit eingeschränkter Sekretion nach allen Reizen die Saft- und Bikarbonatabgabe weniger häufig betroffen als die der Enzyme. Hier spielen z.T. Lebererkrankungen (siehe klinischer Teil), die oft mit erhöhtem Saftfluß einhergeben, eine Rolle. Deshalb eignet sich zur Beurteilung eines Tests, ob normal oder pathologisch, am besten die Trypsingesamtausscheidung in 60 Minuten. Beim Cecekintest befinden sich nur wenige Cholezystektomierte innerhalb der 1s-Grenze. Infolge des sehr starken Gallenblasenreflexes bei Gesunden werden hier sehr hohe Bilirubingesamtmengen frei, die für die verhältnismäßig hohe Trypsinausscheidung verantwortlich sind und die von Gallenblasenoperierten durch Fehlen konzentrierter Blasengalle nur selten erreicht werden können.

Legende zu Abbildung 6: Pankreassekretion Cholezystektomierter nach Stimulation mit Cecekin (n=19), Sekretin/Cecekin (n=55), Trockengalle (n=48) und S/C-TG (n=34) ▨ 1s-Bereich, logarithmisch berechnet

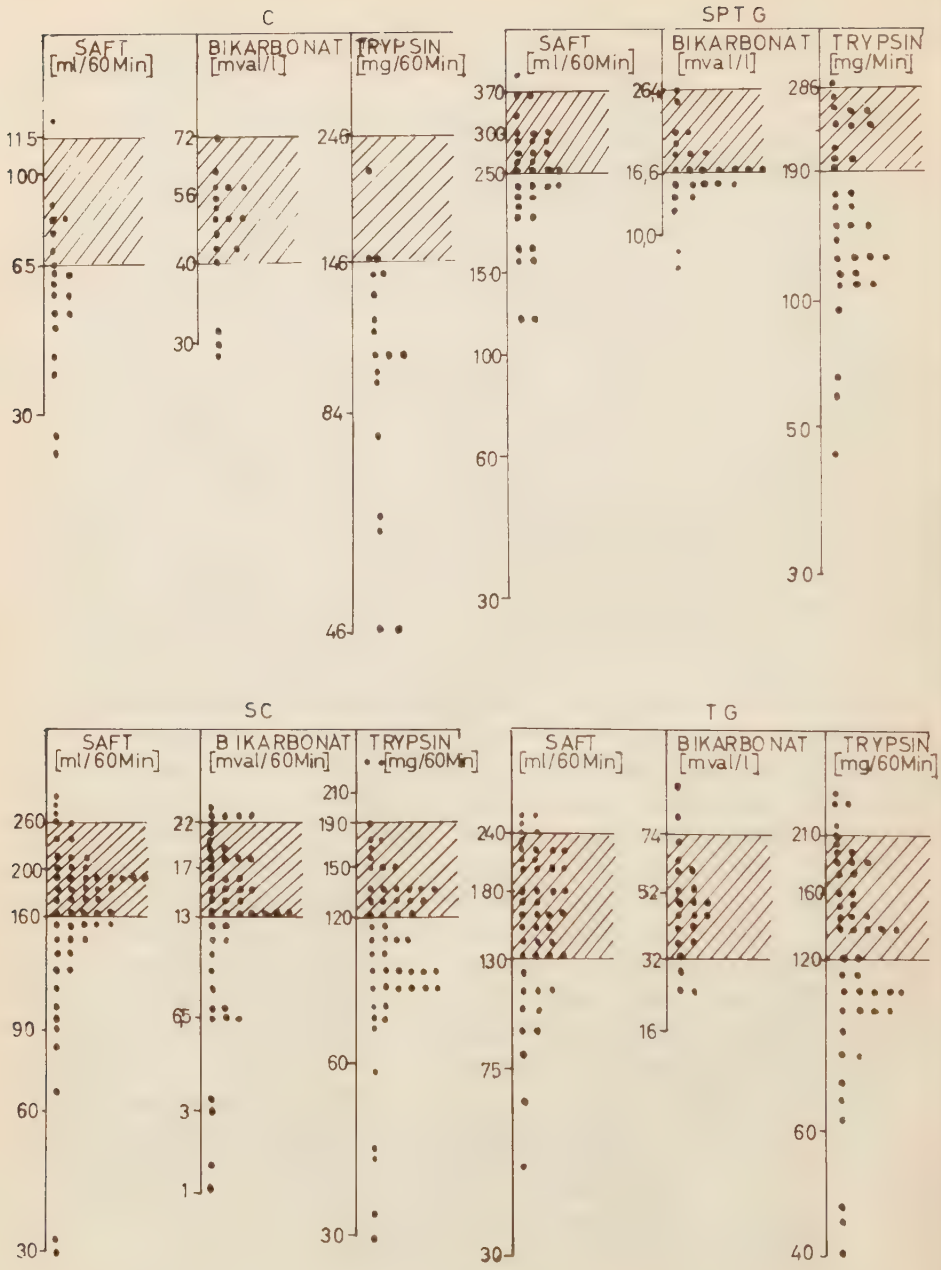


Abbildung 6: Legende Seite 27 unten

Tabelle 9 gibt Aufschluß über die 60 Minutengesamtausscheidung Cholzeystektomierter mit normalen und pathologischen Testergebnissen.

Reiz		Saft (ml/60 Min)	Amylase (g/60 Min)	Trypsin (mg/60 Min)	Bilirubin (mg/60 Min)	Bikarbonat (mval/l)	(mval/60 Min)
C	norm	87	578	146	15,8	59	
	Vc	30,9	15,0	22,9	27,8	16,1	
	path	53	349	86	13,6	47,0	
	Vc	36,7	38,8	38,9	42,3	25,0	
	P	< 0,001	< 0,005	< 0,001	nicht signifik.	nicht signifik.	
S/C	norm	198	791	154	10,9	99	17,7
	Vc	20,6	24,3	23,0	41,3	10,0	24,3
	path	143	431	84	9,9	80	10,4
	Vc	34,0	49,6	33,9	60,7	27,3	47,9
	P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	nicht signifik.	nicht signifik.	0,001
TG	norm	178	608	168	12,5	54	
	Vc	26,2	22,0	23,8	32,7	39,8	
	path	146	372	88	11,5	48	
	Vc	34,9	47,6	35,5	46,0	43,6	
	P	< 0,05	< 0,001	< 0,05	nicht signifik.	nicht signifik.	
S/C-TG	norm	297	1182	235	11,7	88	19,3
	Vc	19,8	22,4	17,6	32,9	13,0	22,5
	path	220	726	120	9,8	78	13,6
	Vc	23,6	51,1	35,3	60,6	18,5	39,7
	P	< 0,001	< 0,005	< 0,001	nicht signifik.	nicht signifik.	0,02

Tabelle 9: Gesamtausscheidung in einer Stunde bei Cholezystektomierten mit normalen (norm) und pathologischen (path) Testergebnissen nach Stimulation mit C, S/C, TG und S/C-TG mit Angabe des Variationskoeffizienten (Vc) und der Signifikanz (P)

Wie groß die Reservekapazität der Drüse ist, kann man daraus erkennen, daß pathologische S/C-TG Tests durch diesen starken Reiz noch normale S/C- und TG-Werte erreichen.

Bei Vergleich der 60 Minutenwerte von normalen und pathologischen Testergebnissen Cholezystektomierter ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich Saft-, Enzym- und Bikarbonatgesamtausscheidung, keine Signigikanz aber bezüglich des Galleflusses. Dem großen Einfluß der Galle auf die Pankreasfunktion Rechnung tragend, stellten wir S/C-Tests von Patienten mit hohem Gallegehalt, bei denen klinisch eine Pankreaserkrankung bestand, denen Pankreasgesunder gegenüber. Die 60 Minutenwerte der pathologischen Fälle liegen trotz des hohen Gallegehaltes, mit Ausnahme der Saftmenge, signifikant unter dem Normalniveau.

Aus diagnostischen Gründen ist die Kenntnis der Treffsicherheit der einzelnen Tests von großer Bedeutung. Wir führten deshalb bei 55 Cholezystektomierten 62 Funktionsprüfungen mit jeweils zwei verschiedenen Reizen durch: S/C + TG bzw. S/C + S/C-TG. Wir wollten auf diese Weise sehen, wie groß der Prozentsatz pathologischer S/C-Tests ist, die sich durch intraduodenale Verabreichung von Trockengalle normalisieren lassen (Tabelle 10).

Reiz	Pankreasfunktion normal	pathologisch
S/C	23 (37,1 %)	39 (62,9 %)
TG bzw. S/C-TG	36 (58,1 %)	26 (41,9 %)

Tabelle 10: 62 Pankreasfunktionstests nach Reizung mit S/C und TG bzw. S/C-TG.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß sich 13 pathologische S/C-Testergebnisse durch Gabe von TG normalisieren lassen, d.h. 33,3 % der pathologischen oder 21 % alle S/C-Tests ergeben bei Cholezystektomierten infolge Mangel an konzentrierter Blasengalle ein falsch pathologisches Ergebnis.

Zur Klinik des "Postcholezystektomiesyndroms" (PCS)

Die Bezeichnung "PCS" ist nicht sehr glücklich, gesteht man doch damit offen ein, daß es noch nicht gelungen ist, die tatsächliche Ursache der postoperativen Beschwerden zu finden. Z.T. war die praeoperative Diagnostik lückenhaft, die Indikation zur Operation nicht fundiert genug [nach Berg (7) sind 1/4 der Gallenblasen bei der Cholezystektomie gesund], z.T. war nicht die Gallenblasenerkrankung die Ursache der geklagten Beschwerden, sondern bereits deren Komplikation oder gar Erkrankung anderer Organe.

Die Statistiken über Beschwerden im Sinne eines "PCS" schwanken zwischen 10 - 30 % (6, 7, 9, 11, 14, 28, 36, 44, 48, 54, 62, 66, 72, 78); eine ansehnliche Zahl, wenn man in Betracht zieht, daß die Cholezystektomie zu häufigen operativen Eingriffen gehört. Eine gezielte Therapie kann nur dann Erfolg versprechend sein, wenn die genaue Ursache dieser Rezidivbeschwerden erfaßt wird.

Bei 92 Cholezystektomierten aus dem ambulanten und stationären Krankengut der Med. Universitätsklinik München wurden deshalb die besprochenen Pankreasfunktionsprüfungen vorgenommen. Die meisten dieser Patienten klagten über mehr oder weniger starke Beschwerden, teils mit Schmerzen, teils über Dyspepsie. Nicht selten befreite eine Gallenoperation den Kranken nicht von seinen Beschwerden, sei es, daß diese sofort nach der Cholezystektomie oder nach einem Intervall wieder auftreten, sei es, daß neue hinzukamen.

Im Folgenden soll das Krankengut nach verschiedenen Gesichtspunkten aufgeschlüsselt werden: Beschwerden, Befunde, Laborwerte, Testergebnisse. Außerdem soll eine kurze Klassifikation der möglichen Ursachen des "PCS" gegeben werden und auf einige Krankheitsbilder näher eingegangen werden. Vor allem aber sollen die aus den durchgeführten Tests gewonnenen Erkenntnisse Aufschluß über die Häufigkeit von Pankreaserkrankungen nach Cholezystektomie geben.

Unter den 93 Cholezystektomierten finden sich 66 Frauen (71,7 %) und 26 Männer (28,3 %). Diese Zahlen finden ihre Erklärung in der Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes bei Gallensteinleiden. Die geschlechtsgebundene Disposition zeigt sich auch darin, daß die Gallenbeschwerden bei zwei Dritteln der Frauen deutliche Beziehungen zum Genitalzyklus- Menarche, Menstruation, Gravidität, Puerperium und Klimakterium -

erkennen lassen.
Das Alter zum Zeitpunkt des Tests lag zwischen 21 und 75 Jahren, im Mittel 44,9 bei der Frau und 47,9 beim Mann. Die Cholezystektomie lag 1/2 - 43 Jahre zurück, im Durchschnitt 6 Jahre.
Viele dieser Patienten wurden mit der Diagnose "PCS" zur weiteren Klärung der Beschwerden in die Klinik eingewiesen. In den meisten Fällen gelang es, eine eindeutige Diagnose zu stellen.

Die Tabelle 11 soll einen groben Überblick über die Allgemeinsymptome bei 92 Cholezystektomierten geben:

	n	(%)		n	(%)
Völlegefühl	63	(68,5)	Stuhl (makroskopisch)		
Leistungsminderung	59	(64,1)	hell	29	(31,5)
Meteorismus	55	(59,8)	Speisereste	29	(31,5)
Gewichtsverlust	51	(55,4)	breiig	23	(25,0)
Übelkeit	48	(52,2)	schleimig	21	(22,8)
Schlafstörungen	42	(45,7)	fettig	19	(20,6)
Aufstoßen	40	(43,5)	massig	8	(8,7)
Durchfall	40	(43,5)	Blut	5	(5,4)
Obstirpation	38	(41,3)			
Kopfschmerzen	37	(40,2)	Schmerzen		
Erbrechen	30	(32,6)	ausstrahlend	53	(57,6)
Appetitlosigkeit	27	(29,3)	Kolik	32	(34,8)
Sodbrennen	24	(26,1)	stechend	30	(32,6)
Bonbongefühl	17	(18,5)	zunehmend	25	(27,2)
Dumping	4	(4,3)	plötzlich	24	(26,1)
			nüchtern	21	(22,8)
Unverträglichkeit von			bleibend	21	(22,8)
Fett	67	(72,8)	dumpf	20	(21,7)
Hülsenfrüchten	47	(51,1)	früh	12	(13,0)
Kaffee	45	(48,9)	bohrend	11	(11,9)
Alkohol	40	(43,5)	Lokalisation		
Süßspeisen	35	(38,0)	rechter Oberbauch	28	(30,4)
Milch	31	(33,7)	linker "	25	(27,2)
Obst	27	(29,3)	mittlerer "	24	(26,1)
			ganzer "	15	(16,3)

Tabelle 11: Allgemeinsymptome bei 92 Cholezystektomierten

Im Vordergrund dieser subjektiven Angaben stehen Schmerzen und dyspeptische Beschwerden. Die Schmerzen, die häufig anfallsweise nach Genuß fetter

und blähender Speisen auftreten, haben teils kolikartigen, teils unbestimmten Charakter und werden mit gleicher Häufigkeit in den rechten wie linken Oberbauch lokalisiert.

In etwa der Hälfte der Fälle werden Ausstrahlungen in Richtung des Herzens, der Wirbelsäule oder der linken Schulter angegeben.

Diese Allgemeinsymptome lassen zwar auch an die Möglichkeit einer Pankreasaffektion denken, doch sind viele andere Krankheiten nicht auszuschließen. Weitere differenzialdiagnostische Hinweise geben die Labor- und Röntgenbefunde (Tabelle 12).

	n	Zahl der Bestimmungen
BSG erhöht	27	29
SGOT erhöht	18	71
SGPT erhöht	12	68
Erhöhung der alkal. Phosphatase	8	67
γ-Globulinvermehrung	43	72
Bilirubin-Erhöhung	9	16
Path.Bromthaleintest	9	19
Amylase erhöht	12	38
Path.Prostigmintest	15	28
Path. Staub-Traugott	6	14
Path. i.v.Glucose	5	12
Path. D-Xylose	2	5
Bakterien im Duodenalsaft	5	6
Magensaft:		29
hyperacid	8	
normacid	7	
subacid	9	
anacid	5	
Cholangiogramm		43
normal	27	
ductus choledochus erweitert	7	
Steine	4	
negatives Cholangiogramm	3	
Papillenstenose	2	
Leberbiopsie	siehe Seite	
Magenbreipassage	" "	
Pankreasfunktionsprüfung	" "	

Tabelle 12: Befunde bei 92 Cholezystektomierten

Allein die Befunde vergegenwärtigen, daß beim "PCS" mit einer Reihe von Krankheitsbildern zu rechnen ist. Zur Klärung des "PCS" sollen deshalb folgende differentialdiagnostische Hinweise gegeben werden:

I. Extrabiliäre Ursachen:

1. Erkrankungen des Magens
   a. Ulcus ventriculi et duodeni
   b. chronische Gastritis
   c. Magenkarzinom
   d. Hiatushernie
2. Spastische Colitis
3. Colitis mucosa
4. Gastrointestinale Allergie
5. Endometriose, Ovarialzyste
6. Gefäßprozesse an der art. coeliaca
7. Beschwerden neurotischer Natur, vegetative Dystonie

II. Biliär-pankreatische Ursachen:

1. Choledochus- und Hepaticussteine
2. Papillenstenose
3. Gallenfistel
4. Cysticusstumpf
5. Postoperative Adhäsionen, Gallengangstenosen
6. Cholangitis
7. Lebererkrankungen
8. Chronische Pankreatitis
9. Funktionelle Störungen: Dyskinesien
   Ausfall der Gallenblasenfunktion

Aus dieser Einteilung geht hervor, wie unklar das sogenannte "PCS" definiert ist, da man meist mit entsprechenden Untersuchungsmethoden zu eindeutigen Diagnosen kommt. Außerdem stehen in vielen Fällen diese Beschwerden mit dem Eingriff und dem Gallenleiden in keinerlei Zusammenhang und werden durch andere Zustände ausgelöst. Trotzdem soll nicht verhehlt werden, daß bei einigen Patienten weder durch eine gründliche internistische Untersuchung noch durch eine Relaparotomie Veränderungen an den Gallenwegen oder an anderen Organen gefunden werden. Die Erfahrung lehrt, daß es sich bei diesen Fällen meist um Patienten handelt, bei denen der Befund bei der Cholezystektomie sehr dürftig

war oder eine steinfreie Gallenblase unter falscher Indikation entfernt wurde. In diesen Fällen können Dyskinesien der Gallenwege oder Störungen durch Ausfall der Gallenblasenfunktion für diesen Beschwerdekomplex verantwortlich gemacht werden.
Im Folgenden soll auf einige der angeführten Punkte näher eingegangen werden unter besonderer Berücksichtigung der Ergebnisse der Pankreasfunktionsprüfung.

I. Beschwerden, die mit der Erkrankung der Gallenwege und der Cholezystektomie nicht in Beziehung stehen:

Die Ursache hierfür liegt in Erkrankungen extrabiliärer Organe, die entweder schon vor der Cholezystektomie bestanden oder sich erst nach der Operation nach einem beschwerdefreien Intervall entwickelten. Im ersten Fall können sie Anlaß zu falscher Operationsindikation geben. So berichtet Schüpbach (zitiert nach 6) über 1100 Cholezystektomien, bei denen ein Viertel der Gallenblasen restlos gesund war,ohne Steine und ohne Entzündung. Durch ungenügende praeoperative Diagnostik und falsche Indikationsstellung können gesunde Gallenblasen geopfert werden, ohne daß die Patienten von ihrem eigentlichen Leiden befreit werden.

In der Anamnese unserer Patienten fanden sich in 13 Fällen gastroduodenale Ulcera; bei 5 Patienten wurde eine 2/3-Resektion nach Billroth II vorgenommen. Da die Beschwerden bei Ulkusleiden und Gallensteinbefall nicht immer exakt zu trennen sind und sich oft überlagern, wird in vielen Fällen die Deutung der anamnestischen Hinweise schwierig sein.
Zwischen dem gastroduodenalen und biliären System bestehen enge funktionelle Wechselbeziehungen und es ist möglich, daß die Erkrankung eines Organes auch eine Schädigung des anderen nach sich ziehen kann (63). Hafter (36) beweist dies statistisch: 21 % der Patienten mit röntgenologisch nachgewiesenen Gallensteinen waren auf Grund einer auf den Magen beschränkten Röntgenuntersuchung zunächst mit der Diagnose Gastritis, Ulcus, Ptose, Neurose behaftet. Man muß deshalb fordern, daß man sich in keinem Fall von "Magenbeschwerden" mit der Untersuchung des Magens allein zufrieden

geben darf. Andererseits fanden sich unter 400 Gallensteinträger 21,5 % Hiatushernien, 4,25 % gastroduodenale Ulzera und in 1,25 % ein Magenkarzinom. Ein nach der Cholezystektomie nachgewiesenes Ulkus kann vor der Operation übersehen worden sein und ist für die postoperativen Beschwerden verantwortlich, da die eigentliche Ursache nicht ausgeschaltet wurde.

Es wurde deshalb bei 27 Patienten eine Magenbreipassage (MBP) durchgeführt (Tabelle 13):

	n	path. Pankreas-funktionstest
akutes gastroduodenales Ulkus	4	2
Gastritis, Reizmagen	15	10
Hiatushernie	2	0

Tabelle 13: path. Befunde bei 27 MBP; außerdem Ergebnisse der Pankreasfunktionsprüfungen bei den entsprechenden Krankheitsbildern.

Außerdem konnten durch Kontrasteinlauf und Rectoskopie in 3 Fällen entzündliche Veränderungen am Colon und einmal eine Colitis mucosa diagnostiziert werden. Die spastische Colitis ist oft mit Gallenwegsaffektionen kombiniert und kann die Cholezystektomie überdauern (37). Zwei der fünf Billroth II-Resezierten wiesen eine Magenstumpfgastritis auf. Nur zwei dieser Fälle gingen mit normaler Pankreasfunktion einher. Becker (5) wies bei Gastrektomierten histologisch Sekreteindickungen im Pankreas nach, die zu Gangverlegungen, Retentionszysten und fibröser Bindegewebsbildung geführt haben. Eine Füllung des Duodenums mit Magenchymus wird durch die besonderen anatomischen Verhältnisse nach der Magenresektion verhindert. Dadurch fallen die im Duodenum lokalisierten Steuerungsmechanismen aus (siehe Physiologie). Das Dumpingsyndrom wird zum Teil durch Ausfall der hydrokinetischen Pankreasfunktion erklärt (38).
Ob die Cholezystektomie zu einer Veränderung der Magenazidität führt, ist noch nicht hinreichend geklärt. Z.T. wird dies bejaht (59) und die uncharakteristischen abdominalen Allgemeinsymptome auf eine sich entwickelnde sekretorische Insuffizienz des Magens bezogen. Etwa 10 - 20% der Gallensteinträger sollen mit einer Sekretionsinsuffizienz des

Magens einhergehen. Der Mangel an Salzsäure bringt sowohl die Gefahr einer Aszension pathogener Keime als auch eine ungenügende Freisetzung des Sekretionshormons des Pankreas, des Sekretins, mit sich. Diese Tatsache weist auch auf die engen Wechselbeziehungen zwischen Magen und Pankreas hin. Auch von klinischer Seite wird auf die Trias Cholezystitis - Gastroduodenitis - chron.Pankreatits hingewiesen (41). Nach unseren Befunden (Tabelle 13) ist zwar mit einer Häufung sub- bzw. anazider Magensäfte zu rechnen, doch findet sich auch Hyperazidität.

II. Beschwerden, die mit der Erkrankung der Gallenwege und mit der Cholezystektomie in Beziehung stehen:

Stehen die Beschwerden wirklich mit der Cholezystektomie bzw. dem vorbestehenden Gallenleiden in Zusammenhang, dann ist die Ursache derselben in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle in einem bei der Operation nicht beseitigten Abflußhindernis zu suchen. Dieses ist am häufigsten durch übersehene Steine im Choledochus, zumal 20 - 25 % aller Gallenblasenträger auch Gallengangssteine haben, oder durch eine Papillenstenose bedingt. Bei Rezidivoperationen fand Kunz in 86,6 % ein derartiges Abflußhindernis als Ursache der Beschwerden (57).

Übersehene Steine werden in 20 - 25 % für das "PCS" verantwortlich gemacht (6); nach Hess (44) machen sie 37,3 % der postoperativen Kolikfälle aus. Zwar ist eine Neubildung eines Steines nie auszuschließen, besonders, wenn es zu Stauungen und Entzündung im Gallengang gekommen ist, meist aber handelt es sich hier um bei der Cholezystektomie übersehene Steine. Hingewiesen sei auch auf die Schwierigkeit in der Feststellung intrahepatisch gelegener Steine, die sich oft nicht entfernen lassen und postoperativ in die großen Gallengänge wandern können. Durch Einführung der Radiomanometrie lassen sich übersehene Steine weitgehend vermeiden. In unserem internistischen Krankengut fand man postoperativ in 6 Fällen Steine (davon 3 bei einer Rezidivoperation).

Teilverschlüsse durch kleinere Steine verursachen oft nur Schmerzen; die blutchemischen Untersuchungen ergeben keine path. Befunde. Stärkere Stauungen bedingen eine Erhöhung des Serumbilirubins, der alk. Phospatase und der Transaminasen. Wegen der Gefahr der

Stauung und Entzündung mit folgender Leberschädigung müssen diese Steine möglichst bald entfernt werden.

Die Papillitis stenosans, die entweder bei der Cholezystektomie übersehen wurde - Hess (44) findet bei Gallenoperationen in 25 % eine Papillenstenose - oder sich erst später entwickelt hat (siehe Pathophysiologie), macht 29,4 % aller postoperativen Kolikfälle aus. In 13,7 % wurde gleichzeitig ein Stein zurückgelassen (44). Der Verschluß bei einer alleinigen Papillitis ist nie komplett; deshalb können bei der Manometrie normale Druckverhältnisse vorliegen.

In unserem Krankengut fanden sich 3 Papillenstenosen bei der Cholezystektomie, 10 weitere entwickleten sich postoperativ (10,9 %). Bei 8 Patienten wurde eine Papillenspaltung (im Durchschnitt 9,3 Jahre nach der Gallenoperation), in einem Fall eine Papillenbougierung vorgenommen.

Die Symptomatologie ist kaum mit Sicherheit von der eines Choledochussteines zu unterscheiden, zumal die große Mehrzahl der Papillenstenosen mit Gallensteinen (93 %), davon in 53 % mit Choledochussteinen kombiniert vorkommen (44). Die Papillenstenosen verursachen häufig das klinische Bild einer Galleretention, die dann oft zu Cholangitiden und Leberschäden führen. Koliken kommen häufig vor, gehören aber nicht obligat zum Bild. Die alkalische Serumphosphatase ist meistens erhöht, ebenso das Cholesterin. Bei der Cholangiographie fällt häufig ein erweiterter Choledochus auf; die Stenose der Papille ist nicht in allen Fällen zu erkennen. Bestand aber vor der Cholezystektomie ein Ikterus und wurden bei der Operation im Choledochus keine Steine gefunden, so ist anzunehmen, daß eine übersehene Papillenstenose für die postoperativen Koliken verantwortlich zu machen ist.

Trotz der Papillenspaltung klagten 4 von 9 Patienten weiter über kolikartige Schmerzen. Um die Diagnostik zu erweitern, führten wir Pankreasfunktionsprüfungen durch, da Erkrankungen der Papille nicht nur das biliäre sondern auch das pankreatische System beeinflussen

(siehe Pathophysiologie). Als ätiologischen Faktor der chronischen Pankreatitis findet Hess (44) in 25 % eine sekundäre Papillenstenose.

Da die Pankreasgänge in das Drüsenparenchym eingebettet und deshalb kaum erweiterungsfähig sind, kann es durch Sekretionsrückstau infolge einer Papillenstenose zu einem Zöpfel'schen Speichelödem kommen, das noch folgenlos abheilen kann. Treten noch Zirkulationsstörungen hinzu, so können diese die Nekrose von Acinuszellen auslösen. Durch freiwerdende "Zytokinase" könnte Trypsinogen schon intraglandulär zu Trypsin aktiviert werden und so eine Autodigenstion auslösen (66).

	n	Pankreasfunktion	
		normal	pathologisch
Zustand nach Papillotomie	9	3	6

Tabelle 14: Pankreasfunktion bei 9 Patienten nach der Papillotomie.

Bei 9 Cholezystektomierten finden sich trotz Papillotomie in 2/3 der Fälle pathologische Pankreasfunktionstests (Tabelle 14), d.h. zum Zeitpunkt des Eingriffes war das Pankreas schon irreversibel geschädigt. 2 Fälle zeigten bei früheren Tests noch normale Ergebnisse, die sich später deutlich verschlechterten, während sich bei einer Patientin die praeoperative Pankreasfunktion postoperativ normalisierte. Daraus ist zu folgern, daß längeres Bestehenbleiber organischer Abflußhindernisse an der Papille zu bleibender Störung der Pankreasfunktion führen kann.

In Abbildung 7 ist der Sekretionsverlauf nach Stimulation mit Cecekin bei einer 72-jährigen Patientin mit nachgewiesener Papillenstenose dargestellt. Die Pankreassekretion nach hormonalen Reiz ist nicht nur enorm eingeschränkt, auch die Nüchternleistung ist stark vermindert. Nach dem 1. Cecekinreiz werden nicht einmal die Nüchternwerte normaler Gallenblasenträger erreicht. Auffallend ist außerdem, daß durch die Stenose kein eigentlicher Sekretionsgipfel, sondern eine mehr oder minder gleichmäßige Sekretausschüttung erreicht wird.

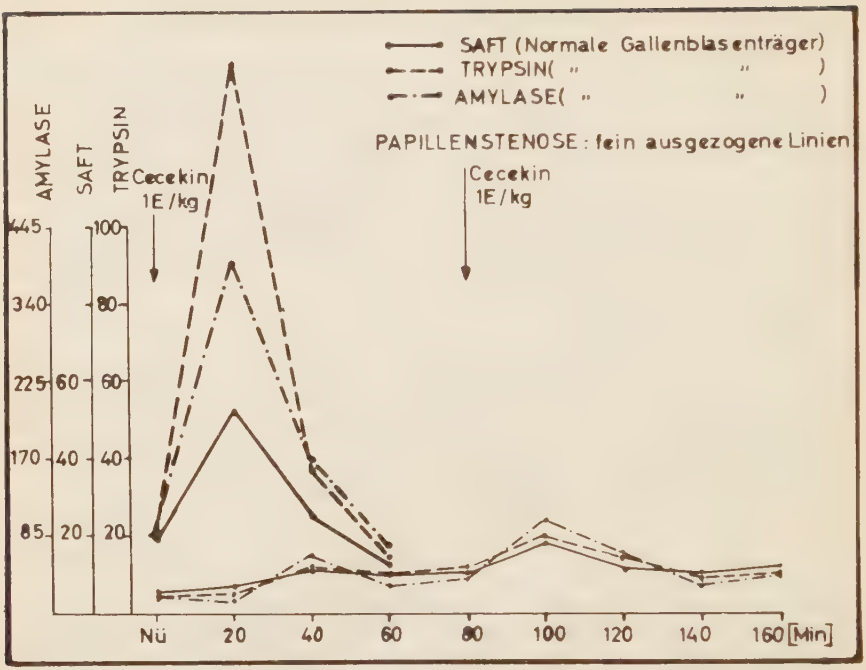


Abbildung 7: Sekretionsverlauf nach Cecekinreiz bei Pat. D mit Papillenstenose; im Vergleich dazu die Pankreassekretion normaler Gallenblasenträger.

Die Cholangitis ist eine häufige Komplikation einer Papillenstenose oder eines Choledochussteines. Aber auch dort, wo entzündliche Veränderungen des Pankreaskopfes einen gewissen Grad erreicht haben, können sie zu einer röhrenförmigen Stenose des retropankreatischen Choledochus und damit zu einer Cholangitis führen. Zwei ätiologische Faktoren sind dabei maßgebend: die Stauung und pathogene Keime. Nach Selberg (cit. nach 53) lag in 93 % aller obduzierten Cholangitisfällen eine Stauung vor. Es ist daher zu fordern, bei jeder rezidivierenden Cholangitis nach einem Abflußhindernis zu suchen, da sie immer eine Sekundärkrankheit ist (53). Die bakterielle Infektion kommt fast immer durch Aszension von Keimen vom Duodenum aus zustande, da bei Verschluß der Papille eine Infektion fast immer ausbleibt. Begünstigend

wirken Sub- bzw. Anazidität des Magensaftes, die gehäuft bei Cholezystektomierten beobachtet wird. Der Nachweis eines Hindernisses gestaltet sich oft schwierig, da die Darstellung der extrahepatischen Gallenwege bei Cholangitis in 76 % der Fälle nicht gelingt (53). Bei unseren 15 Fällen (8 sind histologisch gesichert, die restlichen weisen Fieberschübe, Ikterus und Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der BSG auf) gelang der röntgenologische Nachweis einer Abflußstörung nur 4 mal. In 16,2 % unserer Cholezystektomierten ist mit einer Cholangitis zu rechnen.
Einerseits sind rezidivierender Ikterus, Juckreiz, Fieberschübe und Schmerzen charakteristisch für dieses Krankheitsbild, andererseits können allgemeine Abgeschlagenheit und erhöhte Senkungsbeschleunigung einzige Hinweise für entzündliche Veränderungen in den Gallenwegen sein. Über kolikartige Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen wurde in 42,8 % geklagt (bei Kalk 36 % [54]). Die Leber ist meist vergrößert und druckempfindlich. In 8 Fällen (= 53,3 %, bei Kalk 55 %) konnte ein sicherer Leberschaden bereits nachgewiesen werden, bei einem Patienten sogar eine cholangitische Lebercirrhose.

Fieber, Schüttelfrost:	8	erhöhte alk. Phosphatase	8
Ikterus :	8	BSG erhöht	14
Koliken :	6	path. Erreger im Duodenalsaft	5
Juckreiz :	5	path. Leberfunktionsproben	8
		Pankreasfunktion	
		normal	5
		pathologisch	9

Tabelle 15: Symptome und Befunde bei 14 Cholecystektomierten mit Cholangitis.

Die Bestimmung der Pankreasfunktion ergibt in 64,3 % eine Einschränkung, d.h. die Cholangitis führt auch häufig zu Veränderungen des Pankreas.

Bei der Differentialdiagnose des "PCS" muß in jedem Fall auch an die Möglichkeit einer Leberaffektion gedacht werden. Einerseits spielt die Hepatitis als ätiologischer Faktor der Gallensteine eine Rolle, da sich eine signifikante Häufung der Gallensteinträger nach durchgemachter Hepatitis zeigt (36), andererseits kann eine Gallenstauung

infolge eines Abflußhindernisses und die nicht selten aufgepfropfte Cholangitis eine Leberschädigung hervorrufen. So fanden Markoff und Kaiser (61) bei 32 % aller Gallenblasenoperationen pathologische Leberbefunde, wobei leichtere Veränderungen, wie trübe Schwellung und Fetteinlagerungen, nicht berücksichtigt wurden. Durch frühzeitige Cholezystektomie bzw. Gallenwegsrevision könnte die Zahl von Leberschäden, die durch Stauung bedingt sind, verringert werden.

Wir konnten in 33 Fällen (= 35,8 % aller Cholezystektomierten) einen manifesten Leberschaden nachweisen (23 histologisch gesichert, die übrigen mit path. Bromthaleintest und erhöhten Transaminasenwerten).

Da Leberkranke häufig über Völlegefühl, Unverträglichkeit fetter Speisen, Blähungen und Stuhlunregelmäßigkeiten klagen, führten wir Pankreasfunktionstests durch, um die Häufigkeit einer Mitaffektion des Pankreas zu erfassen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 wiedergegeben.

	n	Pankreasfunktion normal	eingeschränkt	erhöht
unspez.Hepatitis	8	4	4	
chron.Hepatitis	17	7	7	3
Fettleber	6	4	1	1
Leberzirrhose	2	1	1	
Gesamt	33	16 (=48,5 %)	13 (=39,4%)	4 (=12,1%)

Tabelle 16: Pankreasfunktion Cholezystektomierter mit manifestem Leberschaden.

In 39,4 % unserer Cholezystektomierten mit manifester Leberaffektion ist mit einer eingeschränkten Pankreasfunktion zu rechnen. Diese ist bei Patienten mit Fettleber weitaus seltener vermindert (siehe Tabelle 16). Kirschbaum und Shure (56) konnten unter 356 Fällen von Leberzirrhose in 36 % stärkere morphologische Pankreasveränderungen nachweisen. In einzelnen Fällen (12,1 %) wird eine erhöhte Pankreassekretion beobachtet, wie sie normalerweise nicht vorkommt. In der obigen Tabelle wurde zur Beurteilung der Testergebnisse in erster Linie die Enzymausscheidung berücksichtigt. Häufig findet man aber eine isolierte,

auffallend hohe Saftausschüttung, wobei die Enzymsekretion normal oder sogar erniedrigt sein kann. Es soll deshalb in Tabelle 17 die Enzym- und Saftausscheidung bei 37 S/C- und 16 TG/Tests leberkranker Cholezystektomierter isoliert betrachtet werden.
Die Saftsekretion ist öfters als diejenige der Enzyme erhöht, andererseits erreichen die Enzymgesamtmengen in 60 Minuten wesentlich häufiger erniedrigte Werte als die entsprechenden Saftmengen.

	S/C		TG	
	Saft	Trypsin	Saft	Trypsin
erhöht %	24,2	15,2	18,3	12,5
normal %	57,6	39,4	75,0	43,75
erniedrigt %	18,2	45,4	6,2	43,75

Tabelle 17: isolierte Betrachtung der Saft- und Enzymgesamtausscheidung (in 60 Min.) nach Stimulation mit S/C (n = 37) und TG (n = 16) bei 32 Cholezystektomierten mit Leberaffektionen.

Seltenere Ursachen postoperativer Beschwerden sind Gallengangstenosen, die entweder durch zu kurzes Absetzen des Zystikusstumpfes mit nachfolgender Narbenschrumpfung oder durch sonstige akzidentelle Verletzungen zustande kommen und der erweiterte Zystikusstumpf, in dem es zur Bildung von Steinen, Entzündungen, Phlegmonen und Neurinomen vorwiegend von sympatischen Fasern kommen kann.
Verwachsungen - in unserem Krankengut mußten solche bei einer Reoperation in 6 Fällen gelöst werden - verursachen nur selten stärkere Beschwerden. Als Ursache derselben sollten sie nur dann angesehen werden, wenn trotz Ausschöpfung aller diagnostischer Möglichkeiten keine anderen pathologischen Veränderungen gefunden werden.
4 unserer Patienten zeigten eine eingeschränkte Pankreasfunktion; weitere Diagnosen waren Fettleber, chron.Hepatitis, Cholangitis und Hiatushernie.
Als eine häufige Ursache des "PCS" muß die chron. Pankreatitis angesehen werden, auch wenn sie oft nur schwer zu diagnostizieren ist. Sie macht bei Hess (44) 13,1 % der postoperativen Koliken aus.

In 9 (7) - 12,5 % (44) aller Gallenoperationen werden Veränderungen am Pankreas beobachtet. Als Ätiologie der chron. Pankreatitis werden in 55 - 65 % (42,44,62) Erkrankungen der Gallenblase und -wege angegeben. Es sollen deshalb kurz die wichtigsten ätiologischen Faktoren der chron.Pankreatitis in Tabelle 18 wiedergegeben werden (in Anlehnung an Hess [44]).

Form	Ursache	%	
Retentions-pankreatitis	Papillenstein (Opie Syndrom) 4,5 % prim. Papillitis 7,8 % sek. Papillitis 24,7 %	37	60
Cholecysto-pankreatitis	kollaterale Entzündung, ausgehend von einer Choleysto-Cholangitis einem penetrierenden Duodenalulcus	23	
Traumatische Pankreastitis	Trauma	3	
primäre Pankreatitis	vasculär, allergisch, toxisch nutritionell Virus (Hepatitis, Parotitis, Mononucleose) Hyperparathyreoidismus Hyperlipämie	37	

Tabelle 18: Faktoren, die an der Entstehung der chron. Pankreatitis beteiligt sind.

Die chron. Pankreatitis ist pathologisch-anatomisch gekennzeichnet durch Wucherung des interstitiellen Bindegewebes, Atropie und Schwund der Drüsenläppchen, zystische Degeneration der Gänge und Azini und derbknotige Konsistenz der Drüse.
Nach Gülzow (35) macht die chron.Pankreatitis zwei Drittel aller Pankreatitiden aus und beträgt insgesamt 2,8 % eines Krankengutes (nach Herfort 2,07 % [42]).
Hauptsymptome dieser Krankheit sind Schmerzen und dyspeptische Beschwerden (siehe auch Tabelle 11). Der typische Linksschmerz ist nur dann zu erwarten, wenn die Drüse isoliert erkrankt ist. Infolge des schubweisen Verlaufes der chron. Pankreatitis treten die Schmerzen

anfangs rezidivierend auf. Diese sind oft von einer Gallenkolik nicht zu unterscheiden, zumal das Pankreasödem, wie cholangiographische Untersuchungen zeigten (45), zu einer Kompression des Choledochus führt und dadurch einen Dehnungsschmerz durch Rückstau von Galle im Hauptgallengang auslöst (u.U. auch einen kurzdauernden Ikterus). Diese anfallsweisen Schmerzen können später in einen zermürbenden Dauerschmerz übergehen, da das fibröse Narbengewebe der Drüse das vegetative Nervensystem in seinen Endästen in einen dauernden Reizzustand versetzt. Der Patient meidet aus Furcht vor einer Exazerbation das Essen und nimmt oft sehr stark an Gewicht ab.
Neben dem typischen klinischen Erscheinungsbild - der chronisch rezidivierenden Form - verläuft gelegentlich die chronische Pankreatitis völlig schmerzlos. Wir beobachteten nur 2 derartige Fälle, die mit hochgradigen Funktionsstörungen der Drüse einhergingen. Außerdem wurde in beiden Fällen ein schwerer Leberschaden festgestellt (1 Leberzirrhose, 1 chronisch-progrediente Hepatits). Außerdem wird über Gewichtsverlust, Blähungen, wechselnde Durchfälle und Obstirpation, Unverträglichkeit von Fett und Süßspeisen geklagt.
Da Stuhluntersuchungen auf Stärke, Fett und Muskelfasern und die Bestimmung der Serumamylase oft wenig über die Funktion des Pankreas aussagen, führten wir bei unseren 92 Cholezystektomierten 129 Pankreasfunktionstests durch. Die Ergebnisse dieser Tests sind in Tabelle 19 wiedergegeben:

	n	Pankreasfunktion			
		normal	eingeschränkt	erhöht	wechselnd
Tests	129	57(44,2%)	66(51,2%)	6(4,6 %)	
Patienten	92	40(43,5%)	44(47,9%)	4(4,3%)	4(4,3%)

Tabelle 19: Pankreasfunktion 92 Cholezystektomierter, bei denen 129 Tests mit mindestens zwei der vier besprochenen Provokationsmöglichkeiten (C, S/C, TG, S/C-TG) durchgeführt wurden.

4 Patienten zeigten bei mehrfach durchgeführten Tests wechselnde Ergebnisse; in 2 Fällen trat eine Verschlechterung, in den beiden anderen eine Besserung (nach Papillotomie) ein. Die 4 erhöhten

Pankreassekretionen konnten alle auf einen manifesten Leberschaden zurückgeführt werden (nach Heinsen 41 soll eine Hyperfunktion auch im subakuten Stadium der Pankreatitis vorkommen).
In fast der Hälfte aller Cholezystektomierter konnte durch fraktionierte Saft- und Enzymbestimmung im Duodenalsaft, nach entsprechender Reizung der Drüse, ein mehr oder weniger starker Funktionsausfall des Pankreas beobachtet werden. Es muß deshalb die chronische Pankreatitis als Ursache des "PCS" häufig in Betracht gezogen werden, auch wenn sie nicht immer allein für die postoperativen Beschwerden verantwortlich zu machen ist.
Die chronische Pankreatitis bestand entweder schon vor der Operation, als Komplikation des Gallenleidens, oder sie entwickelte sich postoperativ nach einem beschwerdefreien Interval , wobei in vielen Fällen eine Papillenstenose als ätiologischer Faktor in Betracht gezogen werden muß (siehe Tabelle 18). Da viele unserer Patienten nach der Operation nie beschwerdefrei wurden (Tabelle 21), sind die praeoperativen Beschwerden und Befunde von großer Bedeutung (Tabelle 20). Da wir häufig nicht über Operationsberichte verfügten, waren wir in vielen Fällen von den manchmal ungenauen Angaben der Patienten abhängig.

Praeoperativ:	Koliken	51	ungenaue Angaben 17
	Druckgefühl	18	
	Ikterus	17	
	akute Pankreatitis	9	
Operationsbefunde :	Steine + Entzündung	61	ungenaue Angaben 11
	nur Entzündung	20	
	Pankreas derb oder		aus 17 Operationsberichten
	vergrößert	13	
	normal	4	
Postoperativer Verlauf :	sofort akute Pankreatitis	3	
	später " "	4	

Tabelle 20: Praeoperative Beschwerden sowie Befunde, die(vor, während und nach der Operation) an den Gallenwegen und am Pankreas erhoben werden konnten.

Das Pankreas ist bei der Operation oft schon vorbelastet (10). Darauf weist nicht nur die Häufigkeit der praeoperativen akuten Pankreatitis bei Gallensteinkranken hin (in unserem Krankengut 10 %), sondern auch der Befund bei der Operation. Häufig handelt es sich um entzündliche Veränderungen, die postoperativ folgenlos ausheilen und keine Pankreasfunktionsstörung aufweisen; in 4 histologisch gesicherten Fällen konnten wir den Nachweis dafür erbringen. Ohne Gewebsentnahme und histologische Untersuchung ist die Fehlerquelle bei der intraoperativen Beurteilung des Pankreas groß (Guleke, cit. nach 6). Ein intraoperativ normal befundenes Organ kann funktionell wie histologisch geschädigt sein; auch das Umgekehrte ist möglich.

In 4 Fällen konnten wir prae- und postoperativ durchgeführte Pankreasfunktionstests miteinander vergleichen. 2 Patienten wiesen bereits praeoperativ Zeichen einer Pankreasfunktionsstörung auf; in einem Fall besserte sich nach der Cholezystektomie die Gesamtleistung der Drüse. Die beiden anderen Patienten wurden frühzeitig operiert, so daß noch keine Schädigung des Pankreas vorlag.

Häufig sind aber durch eine zu spät erfolgte Gallenblasenoperation bereits irreversible Pankreasveränderungen entstanden. Ein typisches Beispiel dafür bietet der Kranheitsverlauf der 54-jährigen Patientin K.. Vor 36 Jahren trat zusammen mit Fieber und Ikterus die erste Kolik auf. Während der nächsten 21 Jahre wiederholten sich diese Fieberschübe und Koliken häufig. Erst vor 15 Jahren entschloß man sich zur Gallenblasenoperation. Man fand eine Schrumpfgallenblase vor, die mit der Umgebung verwachsen war; außerdem waren narbige Veränderungen am Choledochus und 8 kleine Steine nachweisbar. Nach der Cholezystektomie klagte die Patientin nicht mehr über Koliken, wohl aber über gürtelförmige, druckartige Oberbauchschmerzen, über Unverträglichkeit fetter Speisen usw.. In letzter Zeit häuften sich wieder die Fieberschübe. 5 in Abständen von jeweils 1/2 Jahr durchgeführte Pankreasfunktionsprüfungen ergaben immer wieder pathologische Ergebnisse, so daß rückblickend zu vermuten ist, daß die über 20 Jahrewährende Entzündung der Gallenwege irreversible Veränderungen am Pankreas hervorrief.

Das Hauptsymptom des "PCS" sind Schmerzen. Uns interessierte vor allem das zeitliche Auftreten derselben nach der Gallenblasenoperation und in Beziehung dazu die Häufigkeit einer Pankreasfunktionseinschränkung, um in etwa auf den Zeitpunkt der morphologischen Veränderungen am Pankreas schließen zu können. Unser Krankengut schlüsselten wir nach folgenden Gesichtspunkten auf: beschwerdefreie Fälle; solche,die postoperativ nie beschwerdefrei wurden und solche, die nach einem beschwerdefreien Intervall wieder über Schmerzen klagten (Tabelle 21 und Abbildung 8).

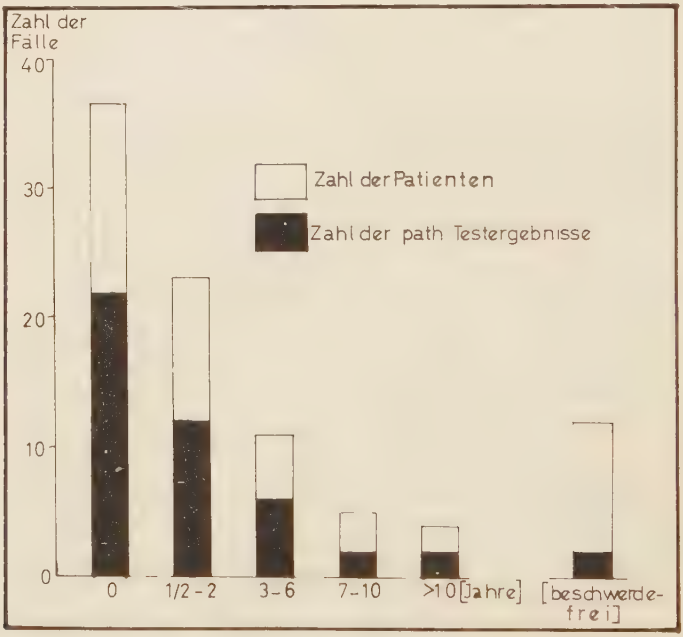


Abbildung 8: Graphische Darstellung des beschwerdefreien Intervalls Jahre und in Beziehung dazu die Häufigkeit einer Pankreasfunktionseinschränkung.

Legende zu Tabelle 21: Anzahl der Patienten, die beschwerdefrei sind, nie beschwerdefrei waren und ein beschwerdefreies Intervall hatten; in Beziehung dazu die Zahl der Pankreasfunktionsstörungen (in % bezogen auf die Zahl der Fälle n).

	n (%)	Pankreasfunktion eingeschränkt (in % zu n)	
Beschwerdefrei	12 (13,0)	2	(16,7)
Nie beschwerdefrei	37 (40,2)	22	(59,5)
Beschwerdefreies Intervall von			
1/4 - 2 Jhr.	23 (25,0)	12	(52,2)
3 - 6 Jhr.	11 (12,0)	6	(54,5)
7 -10 Jhr.	5 (5,4)	2	(40,0)
10 Jhr.	4 (4,4)	2	(50,0)

Legende zu Tabelle 21 Seite 48 unten

Folgende Ergebnisse scheinen von großem Interesse zu sein:
von den 12 Patienten, die zwar über Verdauungsbeschwerden, aber nicht über Schmerzen postoperativ klagten, weisen nur 16,7 %, von den 37 Patienten, die nach der Cholezystektomie nie beschwerdefrei wurden, 59,5 % pathologische Testresultate auf. Auch nimmt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer chronischen Pankreatitis mit zunehmenden beschwerdefreien Intervall ab. Man wird deshalb bei allen Patienten, die durch die Gallenblasenoperation nicht von ihrem Leiden befreit wurden, an eine chronische Pankreatitis denken müssen.
Bei den 12 schmerzfreien Patienten konnte in 11 Fällen ein manifester Leberschaden festgestellt werden.
Bei der chronischen Pankreatitis ist neben der exokrinen Funktion in einigen Fällen auch die endokrine gestört. In 27,3 % aller Cholezystektomierten lagen die Ergebnisse einer Zuckerbelastungsprobe vor. Bei 11 von 92 Patienten (= 11,5 %; bei Hess [44] 11,8 %) wurde ein manifester, 1-mal ein latenter
Diabetes mellitus diagnostiziert. In 10 dieser Fälle konnten wir auch eine Störung der exokrinen Pankreasfunktion nachweisen; beim 11. Patienten dürfte es sich um einen Altersdiabetes handeln.
Paradoxerweise werden in seltenen Fällen auch Überfunktionen des Inselapparates beschrieben. In 2 Fällen traten als Zeichen gesteigerter Reizbarkeit des Inselapparates hypoglykämische Zustände mit

Heißhunger, Gliederzittern und Blutzuckerwerten von 38 bzw. 75 mg % auf. Während auch Hess (44) auf die Seltenheit der Überfunktion des insulären Drusenteiles hinweist, findet Schnetz (72) bei Cholezystektomierten hypoglykämische Beschwerden und Symptome doppelt häufiger als diabetische.
In den folgenden Ausführungen sollen solche postoperative Beschwerden erörtert werden, bei deren Vorhandensein weder durch internistische Untersuchung noch durch eine Relaparotomie Veränderungen an den Gallenwegen, am Pankreas oder an anderen Organen gefunden werden konnten. Nur in solchen Fällen sind wir berechtigt, an Motilitätsstörungen der Gallenwege, an die sogenannten
Dyskinesien zu denken, besonders dann, wenn die Gallenblase aus mangelnder Indikation entfernt wurde. Praeoperative Dyskinesien können sich nach der Cholezystektomie sogar verschlechtern.
Auf Grund des komplizierten Aufbaues der Papille erscheint es verständlich, daß der Verschlußmechanismus gegen organische und funktionelle Störungen sehr empfinglich ist.
Reine funktionelle Störungen sind selten - Westphal (80) konnte im Tierversuch durch Vagusreizung Spasmen an der Papille Vateri auslösen - und beruhren z.T. auf einer mangelnder Anpassungsfähigkeit des Zentralnervensystems nach Entfernung der Gallenblase.
Außerdem werden bei der Cholezystektomie die an der Gallenblase und am Zystikus gelegenen Ganglien entfernt, was in manchen Fällen einen Einfluß auf die Entleerungsfunktion haben kann.
Dyskinesien finden sich meist als Symptom entzündlicher Prozesse an den Gallenwegen und verstärken dort die stenosierende Komponente.
Die funktionellen Dyskinesien bleiben immer eine Vermutungsdiagnose, da in vielen Fällen eine genaue Beurteilung des Papillengebietes (durch Duodenalsondierungen, röntgenologisch) nicht möglich ist.
Hinweise auf das Vorliegen einer funktionellen Papillenstenose kann ein path. Prostigmintest mit Amylaseentgleisung geben, der sich nach Injektion von Papaverin normalisiert.

Versagt aber die interne Therapie, so wird die operative Radiomanometrie zur Notwendigkeit und kann dann nähere Hinweise geben.
Zum Schluß der Betrachtungen über die Ursache des "PCS" soll noch einmal auf die physiologischen Folgen der Cholezystektomie, besonders der Pankreasfunktion, eingegangen werden. Nach vorausgegangenen Untersuchungen ist zu erwarten, daß durch den Wegfall konzentrierter Blasengalle Cholezystektomierter häufig eine herabgesetzte Pankreasfunktion aufweisen. Sowohl aus diagnostischen wie therapeutischen Erwägungen ist es von großer Bedeutung zu wissen, ob die Einschränkung der Pankreasfunktion organisch (chron.Pankreatitis) oder funktionell (durch mangelnde Stimulation durch die Galle) bedingt ist.
Wir führten deshalb bei 55 Patienten 62 Pankreasfunktionsprüfungen mit je 2 verschiedenen Reizen durch: zuerst injizierten wir einen Mischreiz, nach 60 Minuten versuchten wir den Wegfall konzentrierter Blasengalle bei Cholezystektomierten durch intraduodenale Verabreichung von Trockengalle zu substituieren, um die Häufigkeit pathologischer Testergebnisse nach S/C-Reiz, die sich durch TG normalisieren lassen, zu ermitteln (siehe auch Tabelle 10). Bei 12 Patienten (= 20,9 % aller Cholezystektomierten) konnten wir durch dieses Vorgehen den Nachweis erbringen, daß in Wirklichkeit keine Einschränkung der Pankreasfunktion vorlag, sondern daß eine funktionelle Pankreassekretionsstörung bestand, die sich durch entsprechende Gallesubstitution beheben ließ (Tabelle 22).

Reiz	Pankreasfunktion	
	normal	pathologisch
S/C	20 (36,4%)	35 (63,6%)
TG bzw. S/C-TG	32 (58,2%)	23 (41,8%)

Tabelle 22: Pankreasfunktion bei 55 Cholezystektomierten nach Stimulation mit S/C- TG bzw. S/C-TG.

Diskussion:

Man bezeichnet die nach der Gallenblasenoperation weiter bestehenden oder nach einem bestimmten Intervall wieder auftretenden Beschwerden als "Postcholezystektomiesyndrom", läßt dabei aber offen, daß diesem Syndrom eine Reihe verschiedener Krankheiten zugru. de liegen können. In 15 - 30 % kann die Cholezystektomie den Patienten nicht von seinen Schmerzen befreien. In diesen Fällen muß man sich fragen, ob die Beschwerden überhaupt mit der Cholezystektomie in Zusammenhang stehen (übersehene Steine, Papillenstenose, Verletzungen und Gallefisteln), ob es sich um funktionelle Störungen durch ungenügende Anpassungsfähigkeit des Körpers nach Entfernung der Gallenblase handelt oder ob organische Veränderungen anderer Organe und nicht der Gallenwege für diesen postoperativen Beschwerdekomplex verantwortlich zu machen sind. Gerade wegen des anatomisch gemeinsamen Endabschnittes im choledochoduodenalen Sphinkterapparates (Sphinkter Oddi), wegen der physiologischen und pathophysiologiscen Wechselbeziehungen zwischen Pankreas und Gallenwege, schien uns die Häufigkeit einer Pankreasfunktionsstörung bei Cholezystektomierten, meist eine Komplikation des Gallenleidens, von großem Interesse zu sein. Wir führten deshalb Pankreasfunktionsproben mit 4 verschiedenen Reizen durch.

Die Nüchternsekretion des Pankreas unterliegt den verschiedensten Faktoren. Von großer Bedeutung ist dabei die wechselnde Gallebeimengung im Duodenum, die modifizierend auf die Pankreassekretion, besonders der Trypsinausscheidung, wirkt. Dies erklärt auch, warum bei Choleystektomierten, bei denen durch Wegfall des Gallereservoirs vermehrt Lebergalle ins Duodenum fließt, der Anstieg von Saft und Amylase gegenüber normalen Gallenblasenträgern nur gering, von Trypsin dagegen deutlich ist. Die Trypsinausscheidung im Ruhezustand der Drüse liegt zwar bei Cholezystektomierten 34 % über dem Basalwert normaler Gallenblasenträger, trotzdem kann man nicht von einer Dauerstimulierung des Pankreas infolge vermehrten Gallereizes sprechen.

Cecekin regt die Sekretion sämtlicher Enzyme an. Bei normalen

Gallenblasenträgern genügt scheinbar die im Vergleich zum Mischreiz geringe Saftmenge, um sämtliche Enzyme auszuschwemmen. Cecekin ruft bei diesen außerdem eine kräftigere Gallenblasenkontraktion als das Gemisch Sekretin/Cecekin hervor. Durch diesen verstärkten Gallestrom kommt nun noch ein zusätzlicher ekbolischer Reiz für das Pankreas zustande. Da Trypsin eine besondere Abhängigkeit vom Gallefluß zeigt, werden nach alleiniger Cecekingabe bei normalen Galleblasenträgern trotz geringerer Saftmenge höhere Enzymauschüttungen als nach Mischreiz erreicht. Durch den Mangel konzentrierter Blasengalle können diese hohen Enzymmengen nach Cecekinreiz von Cholezystektomierten nur selten erreicht werden, weshalb sich auch sämtlich Sekretionsgipfel bei der Gegenüberstellung der Sekretionsabläufe von gesunden Personen und Cholezystektomierten signifikant unterscheiden. Daß es sich dabei in vielen Fällen nicht um eine exkretorische Pankreasinsuffizienz sondern um eine unzureichende Stimulation durch fehlende Blasengalle handelt, konnten wir durch intraduodenale Verabreichung von menschlicher Blasengalle nachweisen. Daraus geht hervor, daß Cecekin bei nur mäßigem Gallefluß nicht zu einer maximalen Reizantwort führt und deshalb der Cecekintest bei Cholezystektomierten nur bedingt diagnostische Aussagen erlaubt.

Durch den Mischreiz (S/C) wird zusätzlich die hydrokinetische Funktion der Drüse angeregt. Durch den vermehrten Saftfluß werden die in den Azini gelagerten Enzyme ausgeschwemmt. Die Bestimmung der Bikarbonatkonzentration nach Mischreiz eignet sich nicht zur Beurteilung der hydrokinetischen Pankreasfunktion gallenblasenoperierter, da keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse bei pankreasgesunden und pankreaskranken Cholezystektomierten bestehen. Wohl läßt sich aber eine Signifikanz bei Bestimmung der Bikarbonatgesamtausscheidung (in 60 Minuten) feststellen. Durch intraduodenale Verabreichung von Trockengalle lassen sich die Nachteile der beiden besprochenen Tests beheben; der mäßige Gallefluß kann bei Cholezystektomierten infolge mangelnder Stimulation des Pankreas zu falschen Testergebnissen führen. Es ließ sich nachweisen, daß sich 33,3 % aller pathologischen Testresultate nach Mischreiz durch Substitution mit Trockengalle normalisieren lassen.

Die Wirkungsweise der Galle als Stimulans der Pankreassekretion ist noch nicht hinreichend geklärt. Durch in vitro Versuche konnte ein rein aktivierender Effekt der Galle auf die Pankreasenzyme ausgeschlossen werden (26). Durch intraduodenale Verabreichung von Trockengalle kann ein den Hormonen gleichwertiger Sekretionsreiz gesetzt werden. Die Pankreassekretion läßt sich durch Atropin signifikant mindern (27), was für einen Mechanismus spricht, der über den Vagus läuft (lokale Reflexbögen?).
Die niedrige Bikarbonatkonzentration nach TG weist darauf hin, daß trotz des starken Saftflusses die hydrokinetische Funktion der Drüse nur mäßig stimuliert wird. Für die großen Saftmengen ist wahrscheinlich Darmsekret verantwortlich zu machen. Um sowohl die hydrokinetische als auch ekbolische Funktion der Drüse erfassen zu können, führt man am besten zunächst einen 60 Minuten dauernden Mischreiztest durch und verabreicht dann intraduodenal 6g Trockengalle.
Die Vorzüge beider Tests vereint der Kombinationsreiz (S/C-TG). Auf Grund der niedrigsten Variationskoeffizienten eignet sich dieser Reiz am besten zur Beurteilung einer Pankreasinsuffizienz. Auch lassen sich latente Pankreopathien durch diesen starken Reiz aufdecken.
Diese Pankreasprovokationstests wandten wir bei 92 Cholezystektomierten an, um die Häufigkeit einer echten Pankreasfunktionsstörung zu erfassen. Wo nur der Mischreiztest durchgeführt wurde, ist die Beurteilung einer Einschränkung der exkretorischen Pankreasfunktion, ob organisch oder funktionell bedingt, sehr schwierig. Eindeutigere Ergebnisse können nur nach Stimulation mit TG oder S/C-TG erwartet werden.
Die Ursachen des "PCS" sind extrabiliärer und biliär-pankreatischer Natur. In die erste Gruppe fallen in erster Linie Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes. Vor allem das gastroduodenale Ulkus ist für den Chirurgen deshalb von großer Bedeutung, weil die Beschwerden beim Ulkusleiden und Gallensteinbefall nicht immer exakt zu trennen sind. Sie können dadurch zu falscher Operationsindikation Anlaß geben.

Da man häufig eine Erkrankung beider Organe gleichzeitig vorfindet, muß man fordern, sich in keinem Fall von "Magenbeschwerden" bzw. "Gallebeschwerden" mit der Untersuchung eines Organes zufrieden zu geben.

Nach unseren Testergebnissen geben Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes häufig mit einer Einschränkung der Pankreasfunktion einher. Dies ist nicht verwunderlich, zieht man in Betracht, daß die an der Verdauung beteiligten Organe eine Funktionseinheit (47) darstellen und durch enge Beziehungen der Blutversorgung und der Lymphwege miteinander verbunden sind. Von klinischer Seite wird auch auf das Trias "Gastroduodenitis - Cholezystitis - Pankreatits" hingewiesen, das eines der häufigsten und wichtigsten Oberbauchsyndrome sein dürfte (41).

Bei den biliär-pankreatischen Ursachen verdienen vor allem übersehene Steine und die Papillenstenose besondere Beachtung, da sie am häufigsten für die postoperativen Beschwerden verantwortlich sind. Die Erfahrungen mit der Radiomanometrie haben gezeigt, daß Sondierungen und der tastende Finger keine ausreichende Sicherheit für die Steinfreiheit der Gallengänge sind.

Die Papillenstenose beeinfluß nicht nur das biliäre, sondern auch das pankreatische System. In 33% aller chronischen Pankreatitiden findet Hess (44) eine Papillenstenose. Die Pankreasfunktionsprüfung ergab, daß in 2/3 der Fälle, bei denen eine Papillotomie durchgeführt wurde, bereits irreversible Veränderungen am Pankreas vorlagen.

Erkrankungen der Leber sind ein häufiger Befund nach Cholezystektomie (32% bei Markoff und Kaiser [61]). Daher ist zu fordern, bei jeder Gallenblasenoperation gleichzeitig Lebergewebe zur histologischen Untersuchung zu entnehmen.

Die Überprüfung der Pankreasfunktion ergab häufig eine Diskrepanz zwischen hydrokinetischer und ekbolischer Funktion der Drüse. Der Saftfluß kann erhöht sein, während die Enzyme oft hochgradig erniedrigt sind. Dies weist darauf hin, daß die Enzymbildung in den Azini bei normaler Funktion der Gallepithelien schwer gestört sein kann (29).

Die auffallend hohen Saftmengen finden ihre Erklärung in einem mangelhaften Sekretinabbau in der geschädigten Leber (Necheless cit. nach 29). Ein signifikant erhöhter Saftfluß ist immer verdächtig auf einen Leberschaden. Für die seltenen Fälle einer erhöhten Enzymausschüttung ist eine verstärkte vagale Reizung des Pankreas in Betracht zu ziehen, zumal bei Hepatitis und Lebercirrhose ein erniedrigter Serumspiegel von Cholinesterase II gefunden wurde (Schoen, cit. nach 29).
Da bei Erkrankungen der Leber die Bestimmung von Saft und Bikarbonat für die Pankreasdiagnostik unzureichnd ist, beurteilten wir die Pankreasfunktion nach den Enzymgesamtausscheidungen. Da in 40% der leberkranken Cholezystektomierten auch eine Einschränkung der exkretorischen Pankreasfunktion zu beobachten ist, muß ein gemeinsamer ätiologischer Faktor in Betracht gezogen werden. Der Alkoholabusus kann ein auslösender Faktor sein (15), doch ist anzunehmen, daß bei Cholezystektomierten in erster Linie das frühere Gallenleiden für die Erkrankungen der Leber und des Pankreas verantwortlich zu machen ist. Die häufige gleichzeitige Erkrankung beider Organe hat auch therapeutische Konsequenzen. Eine eiweißreiche Leberschonkost kann nur bei normaler Pankreasfunktion voll wirksam sein. Das Gallensystem, der Magen-Darm-Trakt und das Pankreas bilden eine funktionelle Einheit. Deshalb ist die chronische Pankreatitis in vielen Fällen eine "Zweitkrankheit", wie aus dem bisher Besprochenen zu ersehen ist.

Durch fraktionierte Saft- und Enzymbestimmung im Duodenalsaft konnten wir bei 47,9 % unserer Cholezystektomierten eine eingeschränkte Pankreasfunktion nachweisen. Die häufige Pankreasbeteiligung galleoperierter Patienten mag zunächst überraschen, zumal Dreiling 1950 (18) nur in 2% Pankreasfunktionsstörungen feststellte. Diese Diskrepanz erklärt sich durch die inzwischen verfeinerte Pankreasdiagnostik. Dreiling wandte damals den Sekretiontest an; Sekretion regt aber nur die hydrokinetische Funktion an. Cholezystektomierte weisen infolge Wegfall der Speicherfunktion der Gallenblase einen kontinuierlichen Gallefluß ins Duodenum auf. Die Galle regt aber bei Cholezystektomierten nach Sekretinreiz zusätzlich die ekbolische

Pankreasfunktion an, weshalb viele pankreaskranke Cholezystektomierte, wegen des vergleichbar stärkeren Reizes, noch in den Normalbereich fallen.

Das Hauptsymptom des "PCS" ist der Schmerz. Durch Bestimmung des beschwerdefreien Intervalls und durch Ermittlung der Pankreasfunktion können folgende Schlüsse gezogen werden: Bei 24% aller Cholezystektomierten, die postoperativ nie beschwerdefrei wurden und jetzt pathologisch erniedrigte Testergebnisse aufweisen, bestand entweder zum Zeitpunkt der Cholezystektomie bereits eine chronische Pankreatitis oder die Ursache zu ihrer späteren Entwicklung wurde durch die Operation nicht beseitigt. Hess (44) findet in 12,5% aller Gallenoperationen bereits eine chronische Pankreatitis vor. Das bedeutet, daß bei einer nicht unbeträchtlichen Anzahl von Fällen die Cholezystektomie zu spät vorgenommen wurde. Die chronische Pankreatitis ist in diesen Fällen als eine Komplikation des Gallenleidens anzusehen. Auch bestätigen andere Autoren (30), daß mit dem Auftreten des "PCS" um so häufiger zu rechnen ist, je länger die praeoperativen Beschwerden zurücklagen.

21% unserer Patienten zeigten auf Grund mangelnder Gallestimulation des Pankreas nach Cholezystektomie funktionelle Pankreassekretionsstörungen, die sich durch intraduodenale Verabreichung von Trockengalle normalisieren ließen. Der Galle kommt demnach eine wichtige Rolle bei der Regulation der Pankreassekretion zu. Verdauungsbeschwerden nach Cholezystektomie lassen sich deshalb häufig auf eine funktionelle Pankreassekretionsstörung zurückführen und sind mit Gallepräparaten gut zu therapieren.

Zusammenfassung:

1. Es wurde zunächst ein kurzer Überblick über die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie des Pankreas und der Gallenwege gegeben und auf die gegenseitigen Wechselbeziehungen hingewiesen.
2. Die Nüchternsekretion des Pankreas wird durch verschiedene Faktoren beeinflußt. Vor allem der erhöhte Gallegehalt im Duodenum Cholezystektomierter ist für die etwas über die Norm erhöhte Pankreassekretion verantwortlich.
3. Der Cecekintest ist, bei nur mäßigem Gallefluß, für die Beurteilung der Pankreasfunktion bei Cholezystektomierten nur bedingt brauchbar.
4. Der Mischreiz mit S/C stimuliert sowohl die hydrokinetische als auch die ekbolische Pankreasfunktion. Da 21% aller Cholezystektomierten funktionelle Pankreassekretionsstörungen nach S/C aufweisen, die sich durch intraduodenale Verabreichung von Trockengalle normalisieren lassen, sollte der Mischreiz stets mit einem 2. TG-Reiz kombiniert werden.
5. Der Kombinationstest mit S/C-TG vereint die Vorzüge aller anderen Tests.
6. Von den extrabiliären Ursachen des "PCS" haben die gastroduodenalen Ulzera wegen der Möglichkeit einer Verwechslung mit einem Gallenleiden eine größere Bedeutung und können deshalb nach der Cholezystektomie für die postoperativen Beschwerden verantwortlich sein.
7. Als häufigste Ursachen des "PCS" werden die bei der Operation zurückgelassenen Steine und die Papillitis stenosans angesehen.
8. Leberschäden gehen oft mit erhöhtem Saftfluß des Pankreas und stark erniedrigter Enzymausschüttung einher. Diese Diskrepanz zwischen hydrokinetischer und ekbolischer Pankreasfunktion findet sich bei Pankreasaffektionen ohne Lebererkrankung nicht.
9. Die chronische Pankreatitis ist meist eine "Zweitkrankheit" bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und des biliären Systems. 47,9% aller Cholezystektomierten wiesen eine Pankreas-

funktionsstörung auf.

10. Dyskinesien sollten nur dann als Ursache des "PCS" angesehen werden, wenn trotz Ausschöpfung aller diagnostischen Möglichkeiten keine Veränderungen an den Gallenwegen und an anderen Organen gefunden werden.
11. Bei 21% aller Cholezystektomierten lassen sich funktionelle Pankreassekretionsstörungen nachweisen, die einer Substitution mit Gallepräparaten gut zugänglich sind.
12. Durch genaue Beurteilung der praeoperativen Beschwerden und Befunde und kritische Indikationsstellung zur Operation kann das "PCS" in vielen Fällen vermieden werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1 Agren, G., H. Lagerlöf: Acta med. Scand. 92,359 (1937)

2 Ahrens, R.: Klin. Wschr. 30,103 (1952)

3 Ayar, H., J. Caroli: Arch. Mal. Appar. dig. 44,788 (1955)

4 Babkin, B. P.: Secretory Mechanism of the Digestive Glands New York 1944

5 Bartelheimer, H.: Dtsch. med. Wschr. 78,933 (1953)

6 Becker, V.: Gastroenterologia (Basel) 94,65 (1960)

7 Berg, H. H.: Beschwerden nach Gallenoperationen Dtsch. med. Wschr. 80,525 (1955)

8 Berger, H. J.: Gallenwegserkrankungen und chron. Pankreatitis Med. Welt 35,2551 (1966)

9 Bergerhof, K.: Dtsch. med. Wschr. 91,1590 (1966)

10 Bimler, R.: Mchn. med. Wschr. 37,1458 (1937)

11 Block, W.: Vorträge aus der prakt. Chirurgie,44 Stuttgart 1956

12 Blumensaat, W.: Klin. Chirurg. 181,223 (1950)

13 Bockus, H. L.: Gastroenterology III, W. B. Saunders Company Philadelphia, London 1966

14 Bodansky, M., O. Bodansky: Biochemistry of Disease 2. Auflage New York 1952

15 Boyden, E. A., L. Bergh: Surg. Gynec. Obstet. 104,641 (1957)

16 Cole, W.: Ann. Surg. 136,73 (1952)

17 Creutzfeldt, W.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70,781 (1964)

18 Demel, W.: Wien. med. Wschr. 101,801 (1951)

19 Doerr, W.: Verh. Dtsch. Ges. Path. 36,316 (1957/58)

20 Dreiling, D. A.: Gastroenterology 16,162 (1950)

21 Dreiling, D. A.: J. Mt. Sinai Hosp. 21,363 (1955)

22 Dreiling, D. A.: Am. J. of Med. 21,98 (1956)

23 Enderlin, N.: Schweiz. med. Wschr. 88,855 (1958)

24 Forell, M. M.: Physiologie und Pathophysiologie des Pankreas in Pankreas-Diabetes, Stuttgart 1965

25 Forell, M. M., H. Stahlheber: Klin. Wschr. 42,675 (1964)

26 Forell, M. M., H. Stahlheber, F. Scholz: Dtsch. med. Wschr. 90,1128 (1965)

27 Forell, M.M., H. Stahlheber: Klin. Wschr. 44,1184 (1966)

28 Forell, M.M., H. Stahlheber, F. Scholz, H. Beitelrock, M. Otte: Gastroenterologia 107,174 (1967)

29 Forell, M.M., H. Stahlheber, M. Otte: Dtsch. med. Wschr. 92,1413 (1967)

30 Freud, M., M. Djaldetti, A. de Fries, M. Leffkowitz: Gastroenterologia 93,288 (1960)

31 Frommhold, W.: Der Radiologe 6,278 (1966)

32 Grill, W., M.M. Forell: Mchn. med, Wschr. 107,1521 (1965)

33 Grossman, M. J.: Physiol. Rev. 30,33 (1950)

34 Grözinger, K. H.: Der Chirurg 36,410 (1965)

35 Gülzow, M.: Med. Klin. 54,707 (1959)

36 Hafter, E.: Praktische Gastroenterologie, Stuttgart 1965

37 Hafter, E.: Dtsch. med. Wschr. 86,2043 (1961)

38 Hart, W.: Med. Klin. 61,1696 (1966)

39 Hartmann, F.: Gastroenterologia 107,95 (1967)

40 Hausamen, T. U., W. Rick: Gastroenterologia 107,179 (1967)

41 Heinsen, H. A.: Med. Welt 17,1 (1960)

42 Herfort, K.: Fortschritt der Medizin 83,473 (1965)

43 Hess, W.: Der Chirurg, Heft 5,197 (1967)

44 Hess, W.: Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1961

45 Hess, W.: Arch. klin. Chir. 282, 856 (1955)

46 Hess, W.: Dtsch. med. Wschr. 90,2289 (1965)

47 Hoff, F.: Klinische Physiologie und Pathologie, Stuttgart 1957

48 Hüdepohl, M.: Med. Klin. 60,1893 (1965)

49 Ivy, A.C., E. Oldberg: Am. J. Physiol. 86,599 (1928)

50 Jendrassik, L., R.A. Cleghorn: Biochem. Z. 289,1 (1936)

51 Judd, E.S., F.C. Mann: Surg. Gynec. Obstet. 24 (1917)

52 Käiser, E.: Helv. chir. Act. 25 Suppl. IX: 5 (1958)

53 Kalk, H., E. Wildhirt: Dtsch. med. Wschr. 81,1253 (1956)

54 Kalk, H., W. Boecker: Gallenblase und Gallenwege, Stuttgart 1963

55 Katsch, G.: Handbuch der inneren Medizin Bd. III, Bln. Springer 1953

56 Kirschbaum, J.D., N. Shure: J. Labor. a. Clin. Med. 27,721 (1943

57 Kunz, H.: Gastroenterologia 107,102 (1967)

58 Lagerlöf, H.: Pancreatic Function and Pancreatic Disease studied by Means of Secretin, Stockholm and New York 1942

59 Lindenschmidt, Th.O.: Klin. Wschr. 34,544 (1956)

60 Longo, M., M.D. Hodgson: Ann.Surg. 165,250 (1967)

61 Markoff, N., E. Kaiser: Krankheiten der Leber und der Gallenwege in der Praxis (Thieme Verl., Stuttgart 1962)

62 Maurer, G., E. Asang: Med. Klin. 55,630 (1960)

63 Müller-Wieland, K.: Gastroenterologia 101,173 (1964)

64 Necheless, H.: Gastroenterology 40,148 (1963)

65 Prévôt, R.: Gastroenterologia 107,82 (1967)

66 Pribram, B.O.C.: The Postcholeystectomy Syndrome J.A.M.A. 16,1262 (1650)

67 Pribram, B.O.C.: Mchn. med. Wschr. 46,1823 (1935)

68 Richterrich, R.: Enzymopathologie, Heidelberg 1958

69 Ritter, U.: Klin. Wschr. 39,60 (1961)

70 Roman, W., J. Favilla: Enzymologia 26,1 (1963)

71 Schlegel, B.: Med. Klin. 58,2140 (1963)

72 Schnetz, H.: Wien. klin. Wschr. 68,540 (1956)

73 Schön, H.B., B. Rässler, N. Henning: Klin. Wschr. 39,217 (1961)

74 Scribner, B.H., J.C. Caillonette: J. Amer. med. Ass. 155,644 (1954)

75 Sebestêny, J., F. Stefanics: Ztbl. Chirurgie 79,401 (1954)

76 Sendel, A.: Der Radiologe 6,286 (1966)

77 Smith, S.W., Engel C., B. Averbrook, W.P.Longmire: J.A.M.A. 231,1964 (1957)

78 Troppoli, D.: Ann. Surg. 137 (1953)

79 Weber, H., T. Wegmann: Dtsch. med. Wschr. 90,1203 (1965)

80 Westphal, K.: Z.Klin. Med. 96,22,52 (1923)

81 Wüst, H.: in Fettstoffwechsel I, Lochham bei München (1967)

Am Schluß meiner Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. M.M. F o r e l l für die Überlassung des Themas, sowie für die Anregung und Unterstützung bei der Abfassung der Dis - sertation meinen ergebensten Dank auszuspre - chen.

Lebenslauf

Am 16. September 1941 wurde ich, Heinz Beitelrock, als Sohn des Internisten Dr. med. Heinrich Beitelrock und seiner Ehefrau Ursula, geb. Zschiedrich, in Augsburg geboren. Von 1947 bis 1951 besuchte ich die Volksschule in Edling und ab 1951 die Luidpold Oberrealschule in Wasserburg/Inn. 1961 legte ich an dieser Schule die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1961/62 begann ich das medizinische Studium an der Universität München, wo ich im März 1963 die ärztliche Vorprüfung bestand. Das erste klinische Semester studierte ich in Freiburg, beendete dann das medizinische Studium in München mit dem Staatsexamen im Juni 1967.

Vom Januar 1968 bis April 1968 war ich Medizinalassistent an der Kinderklinik in Steinhöring tätig, vom Mai bis Oktober 1968 auf der internen Abteilung des Städt. Krankenhauses in Landshut.